UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1954. — N° 122

ÉTUDE
DU
MÉCANISME D'ACTION DE L'A. C. T. H.
ET DE LA CORTISONE
DANS LE TRAITEMENT DES ANÉMIES HÉMOLYTIQUES ACQUISES

Travail effectué au Centre régional de Transfusion sanguine de Bordeaux.
(Directeur : Professeur L. MASSE)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 23 juillet 1954.

PAR

Henri-Romain-Eugène SARRAT

Élève de l'École principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies,
Diplômé de Médecine coloniale,
Diplômé de Médecine de marine marchande,
Diplômé de Médecine aéronautique.

Né à PAU (Basses-Pyrénées), le 26 août 1929.

Examinateurs de la Thèse

MM. MASSE, professeur ..... *Président.*
SARIC, professeur .....
VERGER, agrégé ..... *Juges.*
LEGER, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, place Saint-Christoly, 6

1954

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547308_0015

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1954. — N° 122

ÉTUDE
DU
MÉCANISME D'ACTION DE L'A. C. T. H.
ET DE LA CORTISONE
DANS LE TRAITEMENT DES ANÉMIES HÉMOLYTIQUES ACQUISES

Travail effectué au Centre régional de Transfusion sanguine de Bordeaux.
(Directeur : Professeur L. MASSE)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 23 juillet 1954.

PAR

Henri-Romain-Eugène SARRAT

Élève de l'École principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies,
Diplômé de Médecine coloniale,
Diplômé de Médecine de marine marchande,
Diplômé de Médecine aéronautique,

Né à PAU (Basses-Pyrénées), le 26 août 1929.

Examinateurs de la Thèse

MM. MASSE, professeur ..... *Président.*
SARIC, professeur .....
VERGER, agrégé ..... *Juges.*
LEGER, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, place Saint-Christoly, 6

1954

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE.

DOYEN : M. PORTMANN.

ASSESSEUR : M. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	CREYX.	Pathologie générale et expérim...	SARIC.
id.	BROUSTET.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. inf. et orthop.	POUYANNE.
Clinique chirurgicale	MASSÉ.	Clin. médicale des malad. infect.	AUBERTIN.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Chimie biologique	TAYEAU.
Clinique gynécologique	MAGENDIE.	Physique méd. et pharmaceutique.	PIFFAULT.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.	Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Anatomie	DUFOUR.	Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Anatomie générale et histologie.	MAYER.	Clin. des mal. des voies urinaires.	DARGET.
Hygiène et clin. de la tubercul.	PIÉCHAUD.	Clin. mal. nerveuses et mentales.	DELMAS-MARSALET.
Médecine légale et du Travail.	DERVILLÉE.	Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	REBOUL.	Toxicologie et hygiène appliquée.	CASTAGNOU.
Chimie	MESNARD.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Matière médicale	GOLSE.	Clin. méd. des mal. des enfants.	FONTAN.
Pharmacie	VITTE.	Botanique et cryptogamie	GIRARD.
Physiologie	FABRE.	Thérapeutique	TRAISSAC
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.	Hydrologie thérapeut. et climat.	DUBARRY.

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

BLANQUET (Physique pharmaceutique).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MAHON (Obstétrique). — PAUTRIZEL (Parasitologie).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.		MM.
Physiologie	Mlle ROUGIER.	Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER.
Bactériologie	MOUSTARDIER.	Pharmacie (3e Section)	QUILICHINI.
Anatomie pathologique	LEGER.	Biochimie médicale	CAZAUX.
Anatomie	RIGAUD.	Pathologie expérimentale	NEUZIL.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE.		FAURE.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Médecine générale	N...	Obstétrique	CHASTRUSSE.
	F.-J. TRAISSAC.		FAUGERE.
	BERGOUIGNAN.	Ophtalmologie	BESSIÈRE.
	LENG-LÉVY.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
	LAVIGNOLLE.	Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT.
	MORETTI.	Pédiatrie et Puériculture	VERGER.
Chirurgie générale	LAUMONIER.	Méd. légale et méd. du Travail.	L'ÉPÉE.
	CHAVANNAZ.	Electroradiologie	LACHAPÈLE.
	VILLAR.	Odonto-stomatologie	BENOIT.
	TINGAUD.	Urologie	LANGE.
	DEPAULIS.		

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ :

M. R. STOLL (Histologie).

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER.	Organographie et Physiol. végét.	TEMPERE.
Accouchements	CHASTRUSSE.	Chimie biologique-analytique	MARQUEVIELLE.
Puériculture	VERGER.	Chimie analytique	BABIN.
id.	PERY.	Pathologie chirurgicale	VILLAR.
Législation pharmaceutique	COUSTOU.		LAUMONIER.
Anatomie	CABANIÉ.	Zoologie pharmaceutique	BAILENGER.
Cryptogamie	LAUBIE.	Obstétricie sociale	MAHON.
Médecine légale	L'EPEE.	Physiologie	BENELLI

Le Secrétaire principal de la Faculté . ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PERE — A MA MERE

Je leur dois tout.

A MA FIANCEE

A TOUS LES MIENS

A MES CAMARADES DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE

A Monsieur le Docteur J. MOULINIER

Ancien Externe des Hôpitaux,
Lauréat de la Faculté,
Assistant du Centre régional de Transfusion sanguine de Bordeaux.

Qui nous a fait l'honneur de nous confier ce travail et nous a apporté, tout au long de sa réalisation, un appui constant sur tous les points : expérimentation, bibliographie, rédaction.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur P.-H. CASTETS

Biologiste des Hôpitaux.

A tous ceux qui, au Centre régional de Transfusion sanguine, nous ont prêté un amical concours dans la réalisation de ce travail.

A NOS PROFESSEURS DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE

A NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX
DE BORDEAUX

A Monsieur le Médecin général de 1re classe TABET

Directeur de l'Ecole principale du Service de santé de la Marine et des Troupes coloniales,
Spécialiste des Hôpitaux maritimes,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Commandeur de l'Ordre de la Santé publique,
Officier du Mérite maritime.

A Monsieur le Médecin en chef de 1re classe CONSTANS

Sous-Directeur de l'Ecole principale du Service de santé de la Marine et des Troupes coloniales,
Spécialiste des Hôpitaux maritimes,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre 1939-1945.

A NOS JUGES :

Monsieur le Docteur LEGER

Maître de Conférences, agrégé d'Anatomie pathologique,
Médecin des hôpitaux.

Monsieur le Docteur VERGER

Agrégé de puériculture,
Médecin des hôpitaux,
Officier d'Académie.

Monsieur le Professeur René SARIC

Professeur de Pathologie générale et expérimentale,
Médecin des hôpitaux.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur MASSÉ

Professeur de Clinique chirurgicale,
Chirurgien des Hôpitaux,
Directeur du Centre régional de Transfusion sanguine,
Associé national de l'Académie de Chirurgie,
Membre du Comité français de l'Association internationale de Chirurgie,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Chevalier de l'Ordre de la Santé publique,
Officier de l'Instruction publique.

Mon cher Maître,

Vous nous avez accueilli au Centre de Transfusion sanguine et toujours réservé l'accueil le plus simple et le plus bienveillant. Vous avez mis à notre disposition tout le matériel expérimental et animal dont nous avons eu besoin.

En acceptant la présidence de cette thèse, l'honneur que vous nous faites est grand. Que ce modeste travail soit le témoignage de notre reconnaissance respectueuse.

ÉTUDE

DU

MÉCANISME D'ACTION DE L'A. C. T. H.

ET DE LA CORTISONE

DANS LE TRAITEMENT DES ANÉMIES HÉMOLYTIQUES ACQUISES

INTRODUCTION

L'emploi de l'A.C.T.H. et de la Cortisone dans le traitement des affections sanguines est actuellement très répandu et, parmi ses heureux effets, ceux observés dans les anémies hémolytiques acquises n'en sont pas les moins remarquables. A la suite de Dameshek qui, en 1950, publia sa première observation, de nombreux auteurs ont démontré l'efficacité le plus souvent spectaculaire de ces hormones dans le traitement de cette affection. Mais si les résultats plaident, à l'heure actuelle, en faveur de leur utilisation, leur mode d'action reste jusqu'à maintenant presque totalement inconnu. Action immunologique pure ? Action antihémolytique pure ? Action double immunologique et antihémolytique ? Tels sont encore les différents problèmes qui se posent.

Après un bref rappel des signes cliniques, hématologiques et immunologiques des anémies hémolytiques acquises et des différentes théories ayant trait au mode d'action de l'A.C.T.H. et de la Cortisone, nous nous proposons d'étudier ce méca-

nisme d'action à la lumière des observations cliniques publiées dans la littérature, des quelques cas de maladies hémolytiques que nous avons pu recueillir et suivre, et des expériences que nous avons réalisées au Laboratoire de recherches du Centre régional de Transfusion sanguine de Bordeaux, en démontrant le rôle antihémolytique et non immunologique, comme on le pensait, de l'A.C.T.H. dans le traitement des anémies hémolytiques.

La thèse de Mme D. Salmon-Bonnerot nous a fourni une mise au point intéressante du traitement par l'A.C.T.H. et la Cortisone de l'anémie hémolytique avec auto-anticorps incomplets. Nous tenons à remercier le Docteur J. Moulinier qui a bien voulu nous faire part de ses observations personnelles, le Service de clinique pédiatrique de l'Hôpital des Enfants ainsi que les Laboratoires Roussel qui ont mis à notre disposition leur importante bibliographie.

GENERALITES SUR LES ANEMIES HEMOLYTIQUES

I. — *Historique.*

C'est en 1898 que Hayem décrivit pour la première fois une affection qu'il appela « ictère chronique splénomégalique ». En 1900, Minkowski décrivit un ictère chronique héréditaire avec splénomégalie et urobilinurie due à une hyperhémolyse. En 1907, Chauffard découvre le test sanguin essentiel de l'ictère hémolytique congénital : la fragilité globulaire aux solutions salines, alors que Fiessinger décrivait la microsphérocytose, l'ensemble de ces symptômes étant groupé alors sous le nom d'ictère hémolytique congénital de Minkowski-Chauffard.

Donath et Landsteiner, en 1904, avaient démontré la présence d'hémolysines dans le sérum de malades atteints d'hémoglobinurie provoquée par l'exposition au froid. Mais c'est à l'Ecole française, avec Widal, Abrami et Brûlé, que revient le mérite d'avoir donné, en 1907, les premières descriptions authentiques de l'anémie hémolytique acquise; un an plus tard, le concept d'ictère hémolysinique, distinct de l'ictère hémolytique, revient à Chauffard et Troisier, qui démontrent la présence d'auto et d'isohémolysines à côté des auto-hémaglutinines.

Quelque trois décades suivantes seulement, Banti, puis Dameshek et Schwartz reprennent la question de l'anémie hémolytique acquise et démontrent que celle-ci peut être reproduite expérimentalement par injection à l'animal d'hétérosérum avec production de sphérocytose telle qu'elle avait été décrite par Naegeli et fragilité globulaire accrue aux solutions salines. Les observations de Lévine et Stetson, les

découvertes du système Rh, par Landsteiner et Wiener, les méthodes perfectionnées, pour la détection d'anticorps, nouvellement décrites, les plus importantes étant le test à l'antiglobuline de Coombs, Mourant et Race et l'emploi de milieux albumineux par Diamond et Denton, apportèrent un jour nouveau sur la physiopathologie de ces différentes affections que constitue le vaste groupe des anémies hémolytiques acquises.

Ainsi fut opposé l'ictère hémolytique congénital de Minkowski-Chauffard, où sont absentes hémolysines et hémagglutinines à l'anémie hémolytique acquise. A l'heure actuelle, une discrimination définitive est possible grâce aux études de Mollison sur la survie des globules rouges. Dans la première affection, l'hématie est héréditairement défectueuse; dans la deuxième, des facteurs plasmatiques, qu'ils soient apportés de l'extérieur ou qu'ils soient anormalement édifiés par l'organisme même du sujet, se fixent sur les hématies et entraînent leur destruction prématurée.

C'est ainsi que l'on peut concevoir actuellement, basée sur la physiopathologie, une *classification* des anémies hémolytiques :

A. — Anémies hémolytiques dues à un trouble globulaire :

— Ictère congénital de Minkowski-Chauffard;

— Anémie à hématies falciformes;

— Ovalocytose et toutes les malformations héréditaires des hématies.

B. — Anémies hémolytiques dues à un trouble plasmatique, provenant de l'existence d'un facteur d'agression, qui peut être :

a) soit toxique :

chimique;
physique;
végétal;
animal.

b) soit infectieux :

microbien;
parasitaire;
viral.

c) soit immunologique par présence :

1° d'iso-anticorps :

— anémie hémolytique post-transfusionnelle;
— maladie hémolytique du nouveau-né;

2° d'auto-anticorps, en distinguant :

— les anémies hémolytiques, symptomatiques d'affections sanguines;
— les anémies hémolytiques idiopathiques avec auto-anticorps chauds, froids ou biphasiques;

d) soit inconnu : groupe des anémies hémolytiques par hypersplénisme.

Au point de vue *thérapeutique*, les premiers traitements sont d'abord symptomatiques, tels la transfusion sanguine, l'exsanguino-transfusion; par la suite, les autres thérapeutiques visent plus directement à inhiber la formation d'anticorps, soit en s'attaquant au système réticulo-endothélial : ypérite azotée, uréthane, soit en enlevant les sources possibles d'anticorps : splénectomie, ablation de tumeurs primitives.

Ce n'est qu'en 1948 que Kendall peut obtenir, synthétisée, la Cortisone, et en 1950, Dameshek l'utilisa pour la première fois dans le traitement de l'anémie hémolytique acquise.

Notre travail, excluant les anémies hémolytiques de type congénital, ne porte que sur l'étude des anémies hémolytiques de type acquis, exclusivement dues à un facteur immunologique.

II. — *Rappel clinique et biologique.*

L'anémie hémolytique acquise avec auto-anticorps a été souvent décrite comme une maladie du sujet âgé, mais nombreux sont les cas observés chez l'adolescent, l'adulte jeune, plus rares ceux observés chez l'enfant, où quelques cas seulement ont été publiés (Denys et Van den Broucke, Gasser et Hollander, Bakx et Van Loghem, Unger et Wiener, Rose et Nabarro, Verger, Moulinier et Danan).

Son étiologie reste jusqu'à présent presque totalement inconnue, malgré les nombreuses hypothèses jusqu'ici émises et par le fait qu'il n'a pas été encore possible de reproduire expérimentalement une anémie avec présence d'auto-anticorps. Par contre, les autres syndromes hémolytiques sont mieux connus, puisque l'hémolyse est provoquée soit par un agent toxique, soit par un agent microbien, soit même par la présence d'un anticorps d'origine connue, l'anticorps anti-Rh responsable de la maladie hémolytique du nouveau-né ou celui responsable des anémies post-transfusionnelles.

Quoi qu'il en soit, le tableau clinique reste à peu près le même dans tous les cas d'anémie hémolytique acquise : l'anémie domine : sujet pâle, fatigué, dyspnéique à l'effort; on observe des épisodes fébriles en rapport avec les poussées hémolytiques. A l'examen, la pâleur est frappante, tandis que l'ictère reste toujours plus ou moins discret dans les cas chroniques, s'associant au contraire fortement à l'anémie dans tous les cas d'hémolyse brutale. La splénomégalie est fréquente, rate palpable, de consistance ferme, l'hépatomégalie peut être parfois décelée. Les urines sont foncées, contenant de l'urobiline, les selles sont normales ou hypercolorées. L'interrogatoire du malade précisera la possibilité de crises hémolytiques chez les parents ou les collatéraux, afin d'éliminer l'ictère congénital. Il est, d'autre part, indispensable de pratiquer un examen soigneux des ganglions, du tube digestif.

Comment donc, en pratique, faire le diagnostic d'anémie hémolytique acquise ? Nous ne parlerons pas des syndromes d'étiologie connus, tels que : intoxications, parasitoses ou infections microbiennes. Seul le diagnostic d'anémie d'origine immunologique est à retenir. Les tests employés ont pour triple but d'établir un diagnostic biologique d'anémie, d'en déterminer la nature hémolytique et d'en reconnaître éventuellement l'origine immunologique.

A. — Diagnostic biologique de l'anémie.

La base en est constituée par la numération globulaire et la mesure du taux de l'hémoglobine. Le sang doit être prélevé par ponction veineuse et non par ponction capillaire, ceci pour deux raisons :

— Il existe une hémoconcentration telle dans le sang capillaire que des erreurs inévitables peuvent être introduites dans l'interprétation des résultats;

— La détermination du taux d'hémoglobine est de réalisation très difficile avec des quantités infimes de sang.

L'on effectuera donc :

1° Une numération globulaire à la cellule de Malassez, qui précise l'étendue de la déglobulisation, le chiffre étant souvent inférieur à 2.000.000.

2° Un dosage de l'hémoglobine par la méthode de Philips, van Slyke, par exemple, qui révèle une chute du taux de l'hémoglobine parallèlement à la chute des hématies.

3° Un frottis sanguin traité par les colorants électifs qui extériorise deux phénomènes juxtaposés :

— la sphérocytose d'une part;
— la polychromatophilie et la réticulocytose d'autre part.

« Le contraste, écrit Dameshek, entre les petits sphérocytes serrés et les larges hématies polychromatophiles est tout à

fait frappant et souligne le caractère biphasique du processus hémolytique. La sphérocytose est, en effet, le propre des globules rouges en cours de destruction la polychromatophilie et la réticulocytose indiquant une hématopoïèse accrue. »

4° Une mesure de l'hématocrite, en tube de Van Hallen ou de Wintrobe.

5° Une détermination du diamètre moyen des hématies à l'hémodiffractomètre extériorisant une augmentation :

du diamètre moyen : 8,2 microns contre 7,2;
de l'épaisseur moyenne : 2,5 microns contre 2;
du volume moyen : 100 microns^3 contre 81.

B. — Diagnostic biologique de l'hémolyse.

Ce diagnostic comprend :

— des tests directs d'hémolyse;
— des tests signant la régénération globulaire;
— des tests signant la fragilité globulaire.

1° Tests directs d'hémolyse.

Ils sont basés sur l'étude des pigments hématiques, métabolites de l'hémoglobine libérés par la destruction rapide des globules rouges, pigments que l'on retrouve dans le sang et dans les urines.

Rapidement, l'hémoglobine libérée se transforme en bilirubine que l'on trouve en excès dans le sérum; il s'agit de bilirubine indirecte donnant une réaction de Huymans Van den Bergh positive. L'intensité de l'hyperbilirubinémie permet de se faire une idée de l'importance des phénomènes d'hémolyse. Cette bilirubine est transformée par le foie et, dans les urines, on retrouve de l'urobiline et de l'urobilinogène; il faut noter également la présence de stercobiline dans les selles et, lorsque l'hémolyse est massive, la présence d'hémoglobine libre dans le plasma et les urines.

La recherche des pigments est complétée par le dosage du fer sérique, qui montre une élévation anormale de son taux au-delà de 150 γ pour 100 cm³.

2° Tests signant la régénération globulaire.

Il faut signaler, en premier lieu, une forte réticulocytose (50 à 60 %). L'examen du myélogramme, étudié par ponction sternale, montre une érythropoïèse très active. L'aspect diversifié habituel du myélogramme est quelque peu modifié par la présence accrue (50 à 70 %) d'érythroblastes à divers stades de leur évolution. Eventuellement, il peut y avoir érythroblastémie par passage des éléments médullaires jeunes dans le sang.

3° Tests signant la fragilité globulaire.

a) La résistance osmotique en présence de solutions hypotoniques, étudiée en 1907 par Chauffard, est souvent abaissée. Rappelons que, dans les conditions normales, l'hémolyse initiale débute à 4,5 ‰, l'hémolyse finale se situant à 3,5 ‰.

b) La résistance mécanique, rapport en milligrammes d'hémoglobine pour 100 d'une suspension de globules rouges étudiés et d'une suspension de globules rouges témoins, agitées pendant trois ou quatre heures, est souvent abaissée.

c) La résistance à l'acidité, après addition de 0,05 cm³ de ClH $\frac{N}{3}$ à 1 cm³ de sérum normal dans lequel on met 0,10 cm³ de culot de globules rouges lavés et séjour de quinze minutes à l'étuve, est normale en général, mais toujours abaissée dans les cas d'hémoglobinurie nocturne paroxystique.

d) La résistance à la chaleur, étudiée d'après le test d'incubation croisée à l'étuve de Caroli-Paraf-Etève, montre parfois une hémolyse exagérée dans le tube contenant les globules normaux au contact du sérum du malade.

e) D'autres résistances ont été décrites, en particulier la résistance à la lysolécithine, qui a fait l'objet, dans nos travaux, d'une étude approfondie.

Signalons, avant d'entreprendre le diagnostic immunologique, que Zinkham et Diamond s'attachent à l'étude de l'érythrophagocytose. Pour ces auteurs, le degré d'érythrophagocytose observé chez trois malades est tout à fait frappant, allant de 5 à 80 %, tandis que dans une série témoin de 95 adultes normaux, il ne dépasse par 0,1 %. Schwartz et Bonnin, de Londres, ont montré que la phagocytose marchait de pair avec la lyse, mais elle est plus sensible et apparaît à des dilutions d'anticorps plus élevées.

C. — Diagnostic immuno-hématologique.

La recherche des anticorps responsables des processus hémolytiques doit être effectuée sur les propres hématies du sujet et dans son sérum.

1° Détection des anticorps fixés sur les hématies.

Recherche effectuée grâce aux techniques suivantes :

a) L'épreuve de conglutination en plasma-albumine de Diamond et Denton provoque l'agglutination des hématies enrobées par les anticorps incomplets en les suspendant dans un milieu à forte teneur colloïdale et après un séjour de deux heures à l'étuve à 37°.

b) Le test au sérum antiglobuline humaine de Coombs. Coombs, Mourant et Race ont eu l'idée d'utiliser un sérum antiglobuline humaine, préparé chez le lapin, capable d'agglutiner les hématies enrobées d'anticorps incomplets. Cette technique est utilisée pour la détection des iso-anticorps maternels fixés sur les globules rouges du nouveau-né atteint de maladie hémolytique. Elle a été appliquée par Boormann, Dodd et Loutit, et par Loutit et Mollison, à la recherche des auto et iso-anticorps de l'anémie hémolytique acquise.

c) L'auto-agglutination provoquée par l'action d'un enzyme protéolytique. L'expérience montre que les hématies sensibilisées par un anticorps incomplet (iso ou pan-anticorps) et soumises à l'action d'un enzyme protéolytique, tel que la trypsine, deviennent auto-agglutinables en milieu salin, sérique ou albumineux. La papaïne activée (l'activation de la papaïne étant obtenue par le chlorhydrate de cystéine, en milieu tamponné à pH 8,9) possède une action analogue et sans doute plus sensible que celle de la trypsine.

2° Détection des anticorps libres dans le sérum.

Ces épreuves sont effectuées vis-à-vis des propres globules du sujet, mettant donc en évidence les auto-anticorps libres dans le sérum et vis-à-vis d'un pool d'hématies de groupe A, B, O, compatibles (iso-anticorps).

Trois tests sont réalisés dans chaque cas :

— hématies suspendues en milieu salin;
— hématies suspendues en milieu colloïdal (Dextran) ou albumineux;
— hématies traitées par un enzyme protéolytique (papaïne activée) et suspendues en saline.

Chacun de ces trois tests est effectué à + 4°, + 20° et + 37°; la lecture de l'agglutination est faite après une incubation de deux heures. Dans le premier cas (hématies suspendues en milieu salin), si aucune agglutination n'est décelée macroscopiquement, les hématies sont lavées trois fois en solution physiologique et mises en présence du sérum antiglobuline (test de Coombs indirect).

3° Détection des hémolysines.

Cette épreuve a été développée par Dacie, qui recherche l'hémolyse provoquée par le sérum frais du malade vis-à-vis de ses propres hématies et d'hématies témoins. Cette recherche s'effectue :

— avec le sérum du malade sur hématies non préparées;

— avec le sérum du malade sur hématies traitées par un enzyme protéolytique (papaïne activée);

— avec le sérum du malade acidifié à pH 6,5 (1 γ de ClH pour 1 cm^3 de sérum) sur hématies non préparées.

On déterminera si l'hémolysine est une pan-hémolysine, une auto-hémolysine.

D. — Résultats obtenus.

Ces différents tests, pratiqués à chaud (+ 37°) et à froid (+ 4°) ont permis de déceler dans le sang des malades atteints d'anémie hémolytique, des types variés d'anticorps froids ou chauds en deux groupes distincts.

— anticorps agglutinants;

— hémolysines.

Anticorps agglutinants.

a) Anticorps froids complets ou agglutinines froides, décrites dans un certain nombre de maladies, la pneumonie atypique surtout, ne semblent pas devoir être tenus comme responsable des manifestations hémolytiques, celles-ci étant alors, comme l'a montré Dacie, sous la dépendance d'hémolysines froides existantes simultanément.

b) Anticorps froids de type incomplet : sont rares; Van Logkem en a étudié 1 cas.

c) Anticorps chauds complets : sont exceptionnels.

d) Anticorps chauds incomplets, sont, au contraire, extrêmement fréquents et caractérisent l'anémie hémolytique, type Loutit, variété la plus couramment rencontrée.

Hémolysines.

Celles-ci sont détectées plus rarement. Dacie en a rencontré un certain nombre. Van Loghem en a trouvé dans 7 cas sur 11 étudiés.

Il est enfin utile de compléter l'examen hématologique et

immunologique par l'étude électrophorétique des protides sériques. Ce profil électrophorétique des anémies hémolytiques a été récemment étudié par Charbonnier et Dausset Ces auteurs observent :

— une baisse des α_2 et β globulines allant de 2 à 4 % et de 5 à 10 % ;
— l'élévation des γ globulines est moins spécifique;
— les albumines et les α_1 globulines sont dans la règle normale.

	Morphologie générale	Réticulocytose	Résistance globulaire	Bilirubine	Fer	Urobilinurie	Hémoglobine	Tests globulaires (Combs)	Test sériques	Survie des G. R. malades chez un normal	Survie des G. R. normaux chez le malade
A. H. Toxiques ... A. H. infectieuses..	N	A	N	A	A	+	±	—	Principe hemolytique microbien ou chimique	N	D
A. H. du nouveau-né	N sphéro-cytose	A	D	A	A	+	—	+	iso-anticorps anti-Rh.	D	D
A. H. post-transfusionnelle	N	N	N	A	A	+	+	+	iso-anticorps	N	N
A. H. acquise avec auto anticorps chauds.	sphéro-cytose	A	D	A	A	+	+	+	auto-anticorps chauds	N	D
A. H. acquise avec auto anticorps froids..	sphéro-cytose	A	D	A	A	+	+	+	auto-anticorps froids	N	D

Tableau n° 1. — **Principales épreuves de diagnostic des anémies hémolytiques acquises.**

III. — *Rappel thérapeutique.*

« La méconnaissance du mécanisme pathogénique intime des anémies hémolytiques, écrit Eyquem, n'a pas empêché de leur appliquer différentes thérapeutiques dont il est parfois difficile d'apprécier l'efficacité, étant donné la possibilité de rémission spontanée imprévisible. » Parmi ces thérapeutiques, les unes sont symptomatiques, telle la transfusion; les autres visent plus directement à inhiber la formation d'anticorps.

Les transfusions sanguines s'attaquent au symptôme clinique dominant de la maladie : l'anémie. Elles sont indiquées quand les signes accusés par le malade sont en relation directe avec le taux d'hémoglobine. Elles constituent une thérapeutique palliative qui peut produire une amélioration frappante et temporaire, mais il est difficile de parler d'anémies hémolytiques guéries par transfusions; d'autre part, la fréquence des accidents fait discuter souvent de leur opportunité. Ainsi, pour Mallarmé : « Même faites correctement avec un isogroupe et en perfusion lente, elles sont généralement mal tolérées et les accidents consécutifs : choc hémolytique, fièvre à 40 %, et hémoglobinurie vraie, sont plus fréquentes que les améliorations franches et durables. »

L'exsanguino-transfusion, thérapeutique essentielle de la maladie hémolytique du nouveau-né, a été appliquée à l'anémie hémolytique acquise. Son but est non seulement d'apporter au malade hématies et hémoglobine qui lui font défaut, mais aussi de supprimer, dans la mesure du possible, les anticorps circulants. Piney, même, suggère qu'elle supprimerait l'antigène. « Peut-être, écrit-il, l'antigène inconnu est-il alors assez dilué pour empêcher la production des anticorps. » Les résultats publiés sont assez discordants, quoique la conclusion générale semble devoir ne pas condamner définitivement ces deux thérapeutiques, celles-ci étant néanmoins des traitements d'appui ou de préparation aux autres traitements.

Se basant sur les conceptions de l'auto-immunisation, Dameshek écrit : « Il est possible d'envisager la thérapeutique de l'anémie hémolytique acquise en suivant les lignes d'attaque suivantes :

» — Inhibition de la formation d'anticorps;
» — Neutralisation de l'anticorps;
» — Modification de la membrane de l'érythrocyte, de telle sorte que l'anticorps devienne relativement inoffensif;
» — Splénectomie. »

Les trois premiers points ne semblent pas avoir été cou-

ronnés de succès. Aussi avant l'usage de l'A.C.T.H., *la splénectomie* restait-elle la thérapeutique essentielle. Cependant, les résultats sont très variables. Dameshek en a publié 46 cas.

Anémies idiopathiques	34 cas	17 guéris
Anémies symptomatiques ..	12 cas	4 guéris
Total	46 cas	21 guéris

« Ceci indique, écrit-il, que les effets favorables possibles de la splénectomie ne doivent pas être envisagés avec trop d'optimisme. » Nous ne discuterons pas les rôles possibles de la rate dans la physiopathologie de l'anémie hémolytique, mais nous soulignerons seulement que les résultats heureux de la splénectomie sont dus à la suppression :

1° d'une masse importante de tissu producteur d'anticorps;

2° du principal et peut-être du seul organe de destruction des sphérocytes;

3° d'un organe érythrophagocytique;

4° du principal régulateur et inhibiteur de la moelle osseuse.

Les autres traitements ont pour but d'obtenir soit une neutralisation de l'anticorps, soit une inhibition de la formation des anticorps anormaux.

L'ypérite azotée intraveineuse a été employée et Dameshek signale qu'il a obtenu chez 1 malade sur 4 étudiés une rémission complète avec disparition des anticorps, après un phase d'hémorragies graves. L'Uréthane, les antihistaminiques de synthèse, les substances radioactives, n'ont donné pratiquement aucun résultat.

L'ablation de tumeurs primitives, source vraisemblable d'anticorps pathologiques, a donné quelques résultats. Singer et Dameshek ont publié la guérison complète d'une anémie

hémolytique après ablation d'un kyste dermoïde de l'ovaire, alors que la splénectomie était restée sans action sur le processus hémolytique.

Emploi de l'A.C.T.H. et de la Cortisone. — Nous parlerons dans le chapitre suivant des bases expérimentales qui ont amené à l'emploi de l'A.C.T.H. et de la Cortisone dans le traitement des anémies hémolytiques. Nous mentionnerons ici brièvement la conduite du traitement.

Voie d'introduction. — L'A.C.T.H. est administrée par voie intramusculaire, exceptionnellement par voie intraveineuse. La Cortisone est donnée par voie intramusculaire ou *per os* lorsqu'un traitement d'entretien doit être longtemps poursuivi.

Doses. — Les doses utilisées étaient, au début, de 50 mg. d'A.C.T.H. et 100 mg. de Cortisone par jour. La tendance thérapeutique actuelle consiste à utiliser des doses beaucoup plus élevée, de l'ordre de 100 mg. d'A.C.T.H. et 300 mg. de Cortisone.

Incidents. — Les incidents de traitement résident spécialement en accidents psychiques (obs. de Davis et Kennedy et Dameshek, Rosenthal et Schwartz) retard de cicatrisation et extension de processus infectieux (obs. de Best, Limarzi et Poncher, de Crary et Beck).

IV. *Rappel des théories du mécanisme d'action de l'A.C.T.H. et de la Cortisone.*

Si les effets cliniques de l'emploi de l'A.C.T.H. et de la Cortisone dans le traitement des anémies hémolytiques ne sont pas, à l'heure actuelle, contestés, par contre, nombreuses sont les théories qui ont été émises pour expliquer son mode d'action. C'est en se rapportant aux travaux de Selye et de Dougherty et White que les auteurs pensèrent d'abord à une action directe sur la formation des anticorps. Les résul-

tats contradictoires obligèrent alors à réviser la conception physio-pathologique du pouvoir de ces hormones et d'autres théories, en particulier celle d'un pouvoir hémopoïétique et celle d'un pouvoir anti-hémolytique furent émises. Nous nous bornerons à rappeler dans ce chapitre ces diverses théories afin de les opposer, par la suite, à nos conceptions personnelles.

« Dès sa première publication, écrit D. Salmon-Bonnerot, sur l'effet heureux de l'A.C.T.H. dans l'anémie hémolytique, Dameshek note que la diminution des anticorps circulants qu'il a observés dans 4 cas et Gardner dans 3 autres cas, est en contradiction frappante avec les travaux expérimentaux de Dougherty et White. Ces auteurs obtiennent, en effet, avec une injection unique d'hormones, une élévation du titre des anticorps, allant de pair avec une lyse du tissu lymphoïde et subordonnent ces deux faits dans le cadre de la réaction d'alarme de Selye. »

Le problème de *l'action de l'A.C.T.H. sur le taux des anticorps* est lié au problème de l'origine de ces anticorps sériques. Leur synthèse tissulaire est, à l'heure actuelle, à peu près admise. Le tissu responsable de cette synthèse a prêté à discussion; alors que ce rôle était, il y a quelque temps encore, attribué au système réticulo-endothélial, l'on pense plutôt, à l'heure actuelle, à l'intervention primordiale du tissu lymphoïde (auteurs américains) ou des plasmocytes (scandinaves).

Dougherty et White ont remarqué la diminution rapide des lymphocytes circulants chez l'animal après injection isolée d'hormone corticotrope, une augmentation des β et γ globulines et l'élévation du taux des anticorps sériques. Ils ont alors émis l'hypothèse de l'origine lymphocytaire des anticorps et le rôle primordial de l'hypophyse et de la surrénale dans la libération des anticorps à partir des lymphocytes.

a) **Les expériences sur l'animal** ont donné des résultats très contradictoires, les unes montrant une élévation du taux des

anticorps sériques, confirmant ainsi les travaux de Dougherty et White, les autres, au contraire, concluant à une baisse du taux des anticorps, comme en témoignent les travaux de de Vries, Carrère et Roux. En particulier, ces deux auteurs concluent que l'action est moins marquée sur les hémolysines que sur les agglutinines et que l'A.C.T.H. a un pouvoir d'inhibition plus grand que la Cortisone. Enfin, les travaux d'autres auteurs ne montrent ni une élévation ni une chute du taux des anticorps. Clearkin, en particulier, provoque une anémie hémolytique expérimentale par injection de sérum de lapin anticobaye. Il donne de la Cortisone : d'une part, à des lapins immunisés par les hématies de cobaye; d'autre part, aux cobayes recevant de l'immun-sérum. Il constate alors que la Cortisone n'empêche pas la production d'hémolysines chez le lapin, qu'elle ne protège pas les cobayes contre les effets du sérum hémolytique.

b) **Les recherches analogues sur l'homme** sont, au moins, toutes unanimes à reconnaître une non-élévation du taux des anticorps. Par contre, la baisse ou le maintien de leur taux a été observé aussi bien chez des malades atteints d'affection diverses que chez ceux atteints de maladie hémolytique avec auto-anticorps. Long et Favour ont trouvé une diminution marquée ou une disparition de la réaction cutanée à la tuberculine ou à d'autres antigènes microbiens. Ragan et Jager ont observé une réduction des γ globulines, et une diminution du fibrinogène chez des rhumatisants; le phénomène de Schwartzmann paraît inhibé par l'A.C.T.H. Les observations de Mirick, les travaux de Larson et Tombinson après immunisation à l'aide de polyholosides pneumococciques ne montrent aucune baisse notable dans le taux des anticorps. Lewi et Vroclans déterminent la production d'iso-agglutinines communes anti A, anti B chez 17 sujets normaux et 17 sujets traités par la Cortisone. L'augmentation du titre des iso-agglutinines n'est pas entravée chez ces derniers.

c) **Que conclure de l'action de l'A.C.T.H. sur le taux des anticorps ?** Nous rappellerons pour cela les travaux d'Halpern, qui a observé chez le lapin que, dans une première phase, la Cortisone élève le taux des anticorps; mais à partir du troisième jour le taux des anticorps baisse et est moins élevé par rapport à des animaux non traités. « L'hypothèse est émise, dit-il, que l'accroissement d'anticorps constaté au cours de la première phase, en même temps que s'effondre le taux des lymphocytes, correspond à une libération d'anticorps stockés probablement dans les cellules lymphoïdes; alors que la diminution du taux d'anticorps durant la deuxième phase serait due à un effet inhibiteur de la Cortisone sur la néoformation des anticorps au sein des cellules du système réticulo-endothélial. » Il y aurait donc lympholyse libérant les anticorps et inhibition de leur synthèse cellulaire.

A côté de cette hypothèse, qui fait jouer un rôle primordial de l'A.C.T.H. sur le taux des anticorps, d'autres auteurs ont pensé que l'hormone corticotrope agirait sur la *formation des anticorps*. Dameshek affime ainsi que l'A.C.T.H. trouble la formation des agglutinines par son action sur le tissu lymphoïde, et Young pense également que cette action est obtenue par l'intermédiaire du tissu lymphocytaire.

On a également supposé que ces hormones modifiaient *l'union de l'antigène avec l'anticorps*. Dameshek controverse cette opinion en pensant que « l'inhibition de l'union antigène-anticorps est moins probable que l'action sur la suppression de la formation d'anticorps »; d'autre part, la réaction d'anaphylaxie, le phénomène d'Arthus, ou le phénomène de Schultz-Dale ne sont pas influencés d'une manière notable par les hormones. « L'A.C.T.H., écrit Eyquem, ne semble pas protéger contre le choc anaphylactique. Les cobayes sensibilisés au sérum de cheval, recevant de l'A.C.T.H. quatre heures avant l'injection déclenchante, présentent un choc anaphylactique dans les mêmes conditions que les témoins. » Fischel, Le May, ont constaté que

l'A.C.T.H. n'a pas d'effet sur les lésions tissulaires résultant de l'union de l'antigène et de l'anticorps dans la réaction d'Arthus. Dans le but de préciser ce point, Eyquem a étudié le pouvoir de protection de ces deux hormones vis-à-vis d'hétéro-anticorps hémolytiques chez des chats; il conclut que l'A.C.T.H. ne permet pas d'empêcher la fixation de l'anticorps sur l'antigène *in vivo*. On doit noter également que Clearkin a montré que cette union n'était pas modifiée *in vitro* par la Cortisone.

Davidson, constatant que l'hémolyse est rapidement enrayée, alors que les anticorps anormaux circulent encore, pense que « l'A.C.T.H. manifeste son action non sur la formation d'anticorps, mais sur un produit nuisible qui résulterait de l'union antigène-anticorps, en provoquant sa destruction. »

Les hypothèses ne se sont pas bornées à une action spécifique de l'A.C.T.H. et de la Cortisone sur les anticorps. D'autres auteurs ont émis la thèse que la Cortisone aurait un *pouvoir antitoxique* permettant la réparation d'anémies aplastiques dues à des toxines chimiques, à condition de l'administrer jusqu'à normalisation de l'hémogramme et du myélogramme (Coste-Delbanne). Clearkin pense que l'A.C.T. H. déprime l'activité des macrophages et stimule l'hémopoïèse.

Quels sont, en effet, *les interactions possibles qui existent entre les hormones cortico-surrénales et hypophysaires d'une part et l'érythropoïèse d'autre part ?*

a) *Rôle des cortico-surrénales.* — Les maladies de globules rouges existant au cours des syndromes cortico-surrénaliens sont assez frappantes. Cushing avait signalé le premier la fréquence d'une polyglobulie dans le syndrome qui porte son nom. « On ne peut pas, écrit Aschkenasy, rapporter à coup sûr cette érythrocytose à une hyperactivité corticale, et tant que l'on n'aura pas isolé une hormone cortico-surrénalienne authentiquement érythropoïétique, on ne pourra éli-

miner l'éventualité à une stimulation médullaire par une hormone hypophysaire autre que la corticotrophine. » D'autre part, il existe une anémie dans la maladie d'Addison. Ces deux faits suggèrent l'idée que la surrénale pourrait avoir une action sur l'érythropoïèse :

— l'augmentation des réticulocytes après adrénaline plaide en faveur d'une stimulation de la moelle;
— la Cortisone a comme effet une augmentation des taux érythrocytaires et de l'hémoglobine avec une poussée réticulocytaire qui peut atteindre 30 % (Jager-Rosenthal).

Aschkenasy constate également, en étudiant l'action érythropoïétique de la Cortisone, cette élévation des chiffres des érythrocytes et de l'hémoglobine et, en plus, une augmentation du volume moyen des hématies (84,1 μ_3 contre 76,3 μ^3).

b) *Rôle de l'hypophyse.* — De l'ensemble des données cliniques sur le sang dans les maladies de l'hypophyse, on peut affirmer qu'il se produit une inhibition de l'hématopoïèse dans les états d'hypopituitarisme ou, au contraire, une stimulation de la moelle osseuse dans les hyperpituitarismes. Il semble, comme dans le cas de la Cortisone, que le traitement continu à l'A.C.T.H. détermine une augmentation du taux des globules rouges et de l'hémoglobine avec une légère poussée réticulocytaire et une augmentation du volume moyen des hématies.

Certains auteurs ont essayé de démontrer la réalité d'une hormone spécifique hématopoïétique. Flaks a obtenu une polyglobulie après administration orale d'hypophyse fraîche et également après injection de la fraction acide d'un extrait hypophysaire purifié.

Telles sont les données qui, à l'heure actuelle, semblent devoir plaider en faveur d'une action érythropoïétique des hormones cortico-surrénaliennes et hypophysaires. Que ces hormones agissent directement par une action spécifique sur la moelle ou une action freinatrice sur la rate, ou par l'inter-

vention d'autres facteurs, l'on peut penser néanmoins que l'A.C.T.H. et la Cortisone jouent un rôle relativement important dans le mécanisme de l'hémopoïèse d'une part et dans le rétablissement des désordres sanguins d'autre part.

Il faut enfin signaler, à côté de ces principales hypothèses, *d'autres théories* non moins importantes. Le rôle des deux hormones dans les processus d'érythrophagocytose n'est pas à négliger. Nous avons déjà rapporté l'idée de Clearkin sur la dépression de l'activité des macrophages. Kass et Kendrick ont observé, de leur côté, que, chez des animaux immunisés à l'aide de globules rouges hétéro-spécifiques, il y avait persistance locale plus grande (dix jours) des globules rouges injectés chez les animaux traités que par rapport aux témoins (trois jours).

« Si les effets favorables de l'A.C.T.H. dans les anémies hémolytiques ne peuvent être discutés, écrit Eyquem, on peut se demander si cette hormone agit bien de manière spécifique sur le mécanisme immunologique ou si elle le fait de manière non spécifique en modifiant les conditions dans lesquelles l'hémolyse peut se produire *in vivo*. » Best, en effet, a émis déjà l'idée que l'A.C.T.H. détermine l'augmentation de la résistance globulaire en intervenant dans les différents équilibres hémolytiques ou en modifiant la texture globulaire. En effet, la fixation de l'anticorps sur l'antigène n'est qu'un temps préalable de l'hémolyse, celle-ci ne pouvant se réaliser que dans un milieu favorable.

Aschkenasy, d'autre part, pense que le pouvoir anti-hémolytique de l'A.C.T.H. n'est qu'une application aux immunoglobulines anormales responsables de l'hémolyse d'une action inhibitrice générale qu'exerce cette hormone à l'égard de la production de toutes les γ globulines, action dont témoignerait la chute de ces globulines observée constamment chez des rhumatisants traités à l'A.C.T.H. et à la Cortisone. Carryer a cependant montré que la Cortisone n'empêchait pas *in vitro* l'hémolyse de se produire.

Cette action anti-hémolytique nous a pourtant paru pri-

mordiale au cours du traitement des anémies hémolytiques acquises. La deuxième partie de notre travail a donc pour but de démontrer que l'action immunologique de l'hormone étant négligeable, son mécanisme d'action réside surtout dans les modifications des conditions dans lesquelles l'hémolyse se produit *in vivo* en intervenant dans les différents équilibres hémolytiques et sans doute également dans la texture globulaire.

RECHERCHES SUR LE MÉCANISME D'ACTION DE L'A.C.T.H. ET DE LA CORTISONE

Les publications des cas d'anémies hémolytiques traitées par A.C.T.H. et Cortisone se sont multipliées depuis la première faite par Dameshek en 1950, et il est actuellement très difficile de les dénombrer entièrement ; d'autre part, beaucoup d'auteurs ont utilisé, et certains utilisent encore ces hormones comme complément de traitement de la maladie hémolytique du nouveau-né par exsanguino-tarnsfusion. Et, en lisant cette abondante littérature, on peut, à première vue, constater deux faits essentiels qui sont, pratiquement, reconnus de tous : c'est l'arrêt presque immédiat du processus hémolytique et la persistance, dans un grand nombre de cas, de la positivité du test de Coombs, décelant la présence d'anticorps. Ces deux constatations semblent coexister avec l'emploi de la thérapeutique hormonale, puisque sa suppression ou son arrêt entraîne une reprise de l'hémolyse plus ou moins rapide.

Il nous a paru logique avant d'essayer d'expliquer le rôle de ces hormones, de réfuter les premières opinions émises par Dameshek en 1951, qui considérait, en effet, que « les effets frappants de l'A.C.T.H. dans l'anémie hémolytique acquise sont presque certainement dus à la diminution considérable et même à la suppression des anticorps ».

I. — *L'A.C.T.H. n'a aucune action sur le processus immunologique.*

A. — L'A.C.T.H. ne détruit pas l'anticorps immun.

Parmi toutes les observations d'anémies hémolytiques soumises à l'hormonothérapie, nous nous bornerons à citer les

cas les plus démonstratifs qui révèlent la persistance des anticorps avec cependant rémission des signes cliniques et hématologiques et arrêt du processus hémolytique.

1° Dans la maladie hémolytique du nouveau-né.

L'administration d'A.C.T.H. ou de cortisone aux nouveau-nés, atteints de maladies hémolytiques dues à une iso-immunisation maternelle montre que :

a) l'ictère des téguments disparaît en quelques heures;
b) le taux de bilirubine indirecte dans le sang décroît;
c) le test direct de Coombs reste positif tout au long du traitement.

J. Moulinier, ayant étudié 11 cas de maladies hémolytiques du nouveau-né traités par exsanguino-transfusion fractionnée et A.C.T.H. a démontré, en effet, qu'en quelques heures l'ictère disparaît, mais que les anticorps fixés sur les hématies persistent tout au long du traitement. Sur ces 11 cas, 2 échecs seulement dus surtout à la prématurité des enfants. Sur les 9 guérisons définitives, l'étude immunologique a révélé que :

1° les anticorps fixés sur les hématies étaient toujours présents pendant le traitement. L'étude de ces anticorps, faite par agglutination différentielle, a montré, en effet, que les hématies étaient sensibilisées aux anticorps anti-Rh.

2° Les anticorps libres dans le sérum ne subissent des variations de leurs taux qu'en rapport avec le drainage hématique réalisé par l'exsanguino-transfusion, mais ils étaient toujours présents tout au long du traitement hormonal.

2° Dans les anémies hémolytiques avec auto-anticorps.

Plus intéressantes sont les constatations faites au cours du traitement des anémies hémolytiques avec auto-anticorps. Rares sont les observations où a été décrite une négativation des tests sérologiques en cours de traitement. Signalons ce-

pendant l'observation de Wiener, qui décrit cette négativation des tests sériques précédant même l'ascension du taux des globules rouges.

Le plus souvent, ce n'est qu'après l'arrêt du traitement, si l'évolution se fait vers la guérison ou, du moins, vers une rémission de longue durée, dans un temps plus ou moins long de l'ordre de deux ou trois mois en général, que les tests deviennent négatifs.

Davidson, Meyer, soulignent des guérisons cliniques avec des tests de Coombs qui ne deviennent négatifs que deux ou quatre mois après arrêt complet du traitement normal. Par contre, nombreux sont les cas où l'état général, les signes cliniques, sont rapidement améliorés, le tableau hématologique pratiquement normal et où les tests sérologiques se maintiennent positifs :

D. Salmon-Bonnerot : sur 6 cas étudiés : 1 des malades est mort, qui présentait une anémie hémolytique associée à une leucémie lymphoïde chronique; 4 autres, sur 5, ont une persistance du test de Coombs.

Clearkin publie une excellente guérison allant de pair avec une accentuation paradoxale du test de Coombs.

Le Panel : sur 11 cas d'anémie hémolytique, 2 symptomatiques, 9 idiopathiques, 3 échecs, 3 guérisons complètes. 5 guérisons partielles.

Dameshek : 22 cas :

2 échecs;
3 guérisons complètes (tests négatifs);
17 cas où ces tests de Coombs sont positifs, dont 11 avec une guérison clinique et hématologique complète, 6 avec des résultats incomplets.

Hansen : « Le malade est guéri, mais le test de Coombs n'a subi aucun changement.

Mallarmé, Martin, Eyquem, Fleury : Après un premier traitement qui amène une disparition du test de Coombs, une reprise du syndrome hémolytique amène de nouveau l'usage

de l'A.C.T.H., qui entraîne la rémission des signes cliniques et hématologiques, mais la persistance du test de Coombs.

Cristol-Eyquem-Colvez : Guérison apparente avec test de Coombs toujours légèrement positif.

Best-Limarzi-Poncher, Davidson-Girwood, Davis-Kennedy, publient également des observations où le traitement laisse persister un test de Coombs positif.

Unger : Une malade présentant une anémie hémolytique avec auto-anticorps (titre : 8 U.), est soumise à l'A.C.T.H. pendant vingt et un jours; le titre des anticorps était, après traitement, de 4 U. L'effet bénéficiaire de l'A.C.T.H. est transitoire, consistant en une chute relative des anticorps, une augmentation des érythrocytes et de l'hémoglobine et une chute rapide de l'indice ictérique.

Gardner-Elfresch-Hansen : Les auteurs ont étudié les rapports de l'A.C.T.H. et de la fragilité globulaire; sous l'effet de l'hormone, le test de Coombs reste positif, mais la fragilité globulaire est diminuée.

Gelders : 2 cas d'anémies hémolytiques où les seuls anticorps décelables étaient ceux fixés sur les globules rouges. On pouvait encore les déceler après la fin du traitement.

Dameshek, Rosenthal, Schwartz : 5 cas d'anémies hémolytiques traitées par A.C.T.H. : 3 symptomatiques, 2 idiopathiques, avec test de Coombs positif. Une malade fut atteinte de psychose, et l'on dut arrêter le traitement. Les 4 autres ont gardé ce test de Coombs positif, mais disparition du processus hémolytique.

L'on peut donc constater que :

1° Dans presque tous les cas, l'A.C.T.H. n'a pas amené une disparition immédiate des tests sérologiques, parallèlement à une rémission immédiate du processus hémolytique;

2° La négativation de ces tests ne se fait, lorsqu'elle survient, que bien après l'arrêt du traitement;

3° Le plus souvent, il est noté une persistance du test de Coombs associée à une guérison plus ou moins complète des signes cliniques et hématologiques.

Il est également utile de rappeler qu'expérimentalement, Eyquem, *in vivo*, a montré que la fixation de l'anticorps sur l'antigène n'était pas empêché par l'A.C.T.H., et que Clearkin, *in vitro*, a noté que la Cortisone n'entravait pas cette union.

B. — **L'arrêt du processus hémolytique n'est pas dû à un arrêt de la production d'anticorps.**

Cette théorie avait été soutenue par de nombreux auteurs pour expliquer les résultats obtenus avec l'A.C.T.H., dans l'anémie hémolytique avec auto-anticorps. Trois ordres de faits s'inscrivent contre cette hypothèse :

1° La maladie hémolytique du nouveau-né est due à la destruction des globules rouges par un anticorps, mais celui-ci est d'origine maternelle : c'est un *iso-anticorps*. Or, on connaît les résultats presque spectaculaires du traitement hormonal de cette affection, qui se caractérisent, en effet, par une rémission presque instantanée de l'ictère, la diminution des anticorps étant subordonnée à la substitution sanguine réalisée par l'exsanguino-transfusion. Donc, l'A.C.T.H. n'agit pas en temps qu'inhibiteur des tissus formateurs d'anticorps, ceux-ci provenant de la mère.

2° Suivant la théorie de Dameshek, qui suggérait la suppression des anticorps sous l'effet de la thérapeutique par la Cortisone, plusieurs auteurs l'ont employée dans la prophylaxie de la maladie hémolytique du nouveau-né. Les auteurs recherchaient ainsi une diminution de production d'anticorps chez la mère et, de ce fait, pensaient que les nouveau-nés seraient exempts d'atteinte hémolytique.

Corelli et Sicillano publient une observation dans laquelle une femme ayant eu précédemment des enfants, présentant des manifestations de plus en plus graves d'atteinte hémolytique par immunisation anti-Rh a été soumise à un traitement à la Cortisone au cours de sa sixième grossesse afin de voir s'il était possible d'empêcher la formation d'anticorps et obtenir un enfant vivant. Les résultats des tests de Coombs

cités montrent : au début du traitement, test de Coombs positif à 32 U.; en cours de traitement, positif à 64 U.; à la fin du traitement, positif à 32 U. Le traitement a été commencé au quatrième mois de grossesse et a été poursuivi jusqu'à un total de 3.000 mg. La persistance du test de Coombs à des taux semblables avant et après traitement laissaient prévoir que celui-ci était inefficace : en effet, l'on a obtenu un enfant mort atteint d'anasarque.

Holmstrom, étudiant 4 cas, a obtenu 4 enfants présentant une forte érythroblastose et conclut à l'absence d'une action prophylactique.

Anderson et Barr : Une femme enceinte, dont l'enfant précédent, deux ans auparavant, était mort d'érythroblastose fœtale, est traitée par 100 mg. de Cortisone depuis la trente-quatrième jusqu'à la trente-septième semaine de la grossesse. Le taux des anticorps était monté graduellement de 64 U à 256 U. La Cortisone n'entraîne pas de modifications, puisqu'à la naissance, le taux fut retrouvé de 256 U. L'enfant qui naquit était atteint d'érythroblastose avec test de Coombs positif.

Dœrner traite 2 femmes enceintes immunisées anti-Rh avec de très fortes doses de Cortisone; chez ces 2 femmes, une infection urinaire sévère et l'apparition d'un syndrome de Cushing entraîne une baisse des doses à 25 mg./jour. Dans un cas, l'enfant naît avec une anasarque; dans le deuxième cas, l'enfant naît avec une forte anémie et érythroblastose.

L. Garzon publie le cas d'une femme enceinte immunisée anti-Rh. Durant le traitement hormonal (50 mg. de Cortisone/jour), les tests de détection d'anticorps montrent : au début du traitement, test de Coombs positif à 640 U.; à la fin du traitement, positif à 320 U.; l'enfant qui naît présente une anémie avec 22 % d'érythroblastes. L'auteur conclut en soulignant l'inefficacité de l'action de la Cortisone sur le processus hémolytique de l'enfant.

Sur ces 9 observations, aucune guérison spontanée n'est notée, et tous les enfants naissent atteints plus ou moins

gravement. La Cortisone n'agit donc pas en inhibant la production d'anticorps.

3° Une observation d'un cas clinique publiée par Verger-Moulinier et Danan semble devoir également confirmer cette hypothèse. Nous rappellerons brièvement ce cas. Les auteurs rapportent l'observation d'un garçon de 3 ans 1/2 atteint d'anémie hémolytique, d'évolution chronique avec anticorps; l'enfant était subictérique et porteur d'un splénomégalie. La résistance globulaire était très abaissée avec microsphérocytose. L'étude immuno-hématologique montre un test de Coombs positif, la présence d'anticorps agglutinants de type incomplet libres dans le plasma et actifs à chaud, et enfin une hémolysine active à 37°, au taux de 16 U. La splénectomie amena une amélioration passagère bientôt suivie de nouvelles poussées d'hémolyse, celles-ci furent chaque fois maîtrisées par l'hormonothérapie sous l'influence de laquelle l'hémolysine plasmatique disparaissait transitoirement. Les transfusions furent, au contraire, peu ou pas efficaces. Depuis plus d'un an, la guérison se maintient cliniquement, mais les tests pratiqués un an après arrêt du traitement montrent :

Anticorps libres : présence d'auto et d'iso-anticorps de type incomplets, non spécifiques, actifs à chaud (titre : 2 U.).
Anticorps fixés : test direct de Coombs : positif.
Hémolysine : absence.

Cette observation montre que :

1° L'hémolyse est sous la dépendance d'une hémolysine, puisque chaque fois que celle-ci disparaissait sous l'influence de l'hormonothérapie, les examens hématologiques redeviennent normaux;

2° L'arrêt du processus hémolytique n'est pas dû à l'arrêt de la production d'anticorps agglutinants, puisque, un an après arrêt de tout traitement, ces anticorps persistent sans qu'il y ait atteinte clinique et hématologique.

3° L'A.C.T.H. n'a agi ici qu'en faisant disparaître l'hémolysine, seule responsable de l'hémolyse et non en inhibant la production d'anticorps agglutinants.

En résumé :

1° Les nombreux cas de maladie hémolytique acquise avec anticorps traités par A.C.T.H. où l'hémolyse est rapidement stoppée, alors que les tests immunologiques décèlent toujours la présence d'anticorps agglutinants,

2° Les échecs de la prévention de la maladie hémolytique du nouveau-né par emploi de l'hormonothéapie chez la femme enceinte immunisée,

semblent devoir nous faire conclure définitivement vers une action anti-immunologique nulle de ces hormones, alors que subsiste, au contraire, une action antihémolytique très nette.

Puisque donc l'A.C.T.H. et la Cortisone ne semblent avoir aucune action sur le processus immunologique, nous avons cherché à interpréter le mécanisme de leur action à un autre stade de la destruction des globules rouges.

II. — *L'action de l'A.C.T.H. est une action antihémolytique.*

Pour expliquer l'inhibition de l'hémolyse sous l'effet de l'A.C.T.H., il semble nécessaire de reprendre les théories qui ont été émises concernant le mécanisme immuno-hémolytique et le mode de destruction des globules rouges dans l'organisme vivant.

A. — Mécanisme immuno-hémolytique.

Les trois effets classiques de l'action des anticorps sur les antigènes cellulaires sont : la lyse, l'agglutination et l'effet opsonique, c'est-à-dire l'aptitude que possèdent les anticorps à rendre les globules rouges susceptibles d'être phagocytés. Nous passerons brièvement en revue ces trois effets en nous attachant davantage à celui de l'agglutination.

1° Effet lytique.

On ne saurait, en effet, mettre en doute dans certains cas l'existence d'une immuno-hémolysine responsable à elle seule du processus hémolytique. L'hémolyse dans ce cas est liée à une hémolysine, anticorps distinct de l'anticorps agglutinant, mais de spécificité identique. Nous avons décrit précédemment un cas d'anémie hémolytique chez un enfant dans lequel l'hémolyse était exclusivement due à la présence d'une hémolysine. Dameshek et Schwartz ont également remarqué qu'un des mécanismes de destruction des globules rouges dans l'anémie hémolytique était l'hémolyse intravasculaire et ont noté que ce phénomène était particulièrement net lorsque des auto ou des iso-hémolysines étaient présentes dans le sérum.

Dans les cas où l'on a trouvé une hémoglobinémie marquée, on peut penser que la lyse des hématies se trouve dans le courant sanguin et due à la présence des hémolysines. C'est le cas des hémoglobinuries paroxystiques, où le rôle du complexe hémolysine-complément ne saurait être discuté comme responsable de l'hémolyse intravasculaire. Les expériences de Björn-Hansen, qui, après refroidissement et réchauffement du bras d'un sujet atteint de cette affection, ont trouvé de l'hémoglobine dans les vaisseaux du bras et non dans la circulation générale, plaident dans ce sens. L'importance du complexe hémolysine-complément est ainsi primordial et dans les cas d'hémoglobinuries paroxystiques, on trouve toujours la présence d'hémolysine et disparition du complément qui a été consommé au cours de la réaction hémolytique.

2° Phagocytose.

La découverte de l'intervention du tissu réticulo-endothélial dans la transformation de l'hémoglobine en bilirubine indirecte a permis de déceler le rôle important des cellules de ce système dans le mécanisme immuno-hémolytique de destruction des globules rouges. Les leucocytes contenant des hématies ingérées sont quelquefois vus sur les frottis sanguins

de patients atteints de maladie hémolytique. Les phagocytes sont ordinairement des monocytes, des polynucléaires neutrophiles et des cellules provenant du système réticulo-endothélial qui ne sont normalement pas présentes dans le sang. L'érythrophagocytose, dans le sang périphérique ou dans la rate, a été décrite dans les anémies hémolytiques par Baumgartner et Muller, Zinkham et Diamond et Heilmeyer qui ont donné des méthodes de détection de ce phénomène; d'autre part, la capacité des macrophages de la rate à ingérer les hématies sensibilisées et non point les hématies normales a été démontrée par Brandt.

Cependant, l'érythrophagocytose des globules rouges recouverte d'anticorps, prouvée d'une manière convaincante dans les anémies hémolytiques acquises, joue certainement un rôle primordial dans la conversion du phénomène d'agglutination (observé *in vitro*) en phénomène d'hémolyse (observé *in vivo*), mais ne peut, à elle seule, expliquer tous les aspects de la destruction des hématies, en particulier la sphérocytose. Il existe donc d'autres mécanismes plus importants, l'agglutination surtout, suivie de lyse.

3° Agglutination.

Dans la maladie hémolytique néo-natale et l'anémie hémolytique acquise, les anticorps antiglobules rouges anormaux sont habituellement démontrés comme des agglutinines et rarement comme des hémolysines. Cette agglutination semble être intravasculaire. En effet, l'on voit souvent des thrombo-phlébites consécutives à cette agglutination intravasculaire; le phénomène a été étudié et confirmé par les travaux de Day et Perry, de Wasastjerna au microscope stéréoscopique sur l'animal. Sur l'homme, Day et Perry ont également retrouvé cette agglutination intravasculaire chez un enfant atteint d'anémie hémolytique avec anticorps et chez un nouveau-né atteint de maladie hémolytique due à une immunisation anti-Rh de la mère. Dameshek, Wasastjerna et Komninos ont examiné le sang circulant de 24 sujets atteints

de ces affections et ont trouvé une agglutination globulaire précise dans les vaisseaux conjonctifs de tous ces patients; Zilliacus et Arajarvi, chez 12 cas de maladie hémolytique néo-natale ont trouvé chez 10 d'entre eux une aggrégation marquée des globules rouges.

« Quelque mécanisme, écrit Ponder, convertissant l'agglutination des hématies en hémolyse doit alors exister » Comment, en effet, ces hématies agglutinées peuvent-elles être détruites ? Plusieurs théories s'affrontent, en particulier celles de Wasastjerna, Castle, Ponder.

Wasastjerna pense que les globules rouges agglutinés sont beaucoup plus sensibles que les cellules libres à un trauma mécanique lorsqu'elles passent à travers des passages étroits, même si les agglutinats peuvent être forcés à se rompre. Cette hypothèse est également soutenue par Castle, l'hémolyse étant due à la fragilité mécanique des globules rouges lorsqu'ils sont obligés de passer à travers les capillaires étroits.

Cependant, récemment, Castle, Ham, Shen, ont suggéré que l'agglutination conduit aussi à l'hémolyse par le moyen de la stase globulaire avec exclusion locale du sérum, ischémie tissulaire et production, à partir des tissus avoisinant ces globules rouges, de lysines tissulaires.

Il nous paraît donc logique, à l'heure actuelle, d'envisager la destruction des hématies comme la conséquence de deux phénomènes successifs :

1° fragilisation immunologique due à la présence de l'anticorps sur le globule;

2° lyse due à des lysines soit tissulaires, soit sanguines.

Quel est le mécanisme de cette lyse ?

Les premières recherches sur les lysines furent celles de Metchnikoff, qui découvrit la présence de lysines tissulaires dans les ganglions lymphatiques. La deuxième constatation fut celle de la durée de vie des hématies, qui est, chez l'homme, de l'ordre de cent jours et qui semblait indiquer l'existence de lysines sanguines. Ces lysines sanguines explique-

raient la destruction non seulement physiologique, mais aussi pathologique des hématies dans les états hémolytiques. Brinkmann, Bergenhem et Fahraeus, Singer et Laser se sont alors particulièrement intéressés à la détection des lysines dans le sang : sous le terme de « lysolécithine », on entend là ou les substances qui se forment dans le sérum sanguin de sujets normaux sous l'influence de certains facteurs enzymatiques. Selon les expériences de Bergenhem et Fahraeus, on extrait des lipides, dans le sang immobile, certains acides non saturés, solubles dans l'alcool et l'éther, identifiés comme étant des acides gras, et des savons, et des substances restant solubles dans l'alcool, insolubles dans l'éther à froid appelées « lysolécithines », fortement hémolytiques.

Comment et où se forme la lysolécithine ? Il semble, encore que la question n'ait pas été entièrement élucidée, que la lysolécithine soit le résultat de l'action d'un enzyme, la lécithinase sur la lécithine, pour la transformer en lysolécithine. Déjà Delezenne avait observé que le venin de cobra avait sa puissance hémolytique augmentée lorsqu'on ajoutait la lécithine au mélange « hématies-venin ». Sous l'effet de la toxine, qui contient des enzynes, en particulier des phosphatases, la lécithine perd un acide gras et se transforme en lysolécithine. Cependant certaines conditions doivent être réalisées pour cette transformation. Les savants suédois déduisent la formation de lysolécithine de la réduction de la vitesse de circulation du sang; cette réduction s'effectue, dans les circonstances physiologiques, au niveau des sinus de la rate. Dans les réservoirs de la rate, cette absorption de la lysolécithine sur les membranes des hématies a lieu durant la période physiologique de « l'endopause ».

Il semble également qu'il faille un optimum de température : 37°; en effet, à 50°, l'activité hémolytique de ces substances est inhibé.

La lysolécithine se forme donc principalement dans la rate. L'importance pathogénique indiscutable de cet organe en ce qui concerne le mécanisme immuno-hémolytique est révélé

par l'effet de la splénectomie dans l'anémie hémolytique. En effet, la rate retient électivement les sphérocytes, comme l'a montré Young, de même les bouquets de globules rouges agglutinés, ces cellules sensibilisées étant ainsi alors lysées par la lysolécithine de la rate.

Brinkmann a suggéré, d'autre part, que les lysolécithines sont présentes à la fois dans le plasma et dans les globules rouges et qu'elles agissent lentement sur la cellule, la détruisant finalement. Laser pense qu'un lysine est libérée par les globules rouges vieillissants et qu'elle agit sur eux en produisant leur hémolyse. Il faut, à ce sujet, se rappeler que les hématies contiennent un pourcentage assez élevé de lécithine et des enzymes du type phosphatases, et il est possible que lors de la transformation physiologique « disque-sphère » précédant leur destruction, elles libèrent les phosphatases qui agissent sur les lécithines qu'elles contiennent pour les transformer *in situ* en lysolécithines responsables de la lyse définitive.

Il faut également souligner que la rate n'est pas le seul organe où peut se former la lysolécithine. Le foie est également responsable de la destruction des hématies et paraît contenir, lui aussi, des substances hémolytiques, comme le montrent les expériences de Tyler. L'auteur a préparé un extrait, en solution saline, de foie fœtal de cobayes ayant une action hémolytique intense vis-à-vis non seulement des propres hématies du fœtus cobaye mais aussi vis-à-vis des hématies de la mère et d'autres espèces animales. Cet agent hémolytique a été apparenté à la lysolécithine, et il semble que ces substances lytiques sont en plus grande abondance dans les tissus fœtaux que dans ceux des sujets adultes.

Le rôle des lysolécithines nous a paru devoir être considéré comme le principal responsable de la destruction des hématies, aussi bien physiologiques que pathologiques. Contrairement à l'opinion de Ponder, qui écrit : « Chez l'homme, la plupart des épisodes hémolytiques sont expliqués comme étant occasionnés par des médicaments, des toxiques, des

anticorps, et il n'y a aucune raison de penser que la lécithine y soit impliquée », il nous semble que la lécithine transformée en lysolécithine intervienne dans le deuxième temps de la destruction globulaire. Nous pouvons donc compléter le schéma précédemment donné de l'hémolyse pathologique, en spécifiant le rôle de la lysolécithine.

Premier temps : Fragilisation immunologique de l'hématie par l'anticorps.

Deuxième temps : Lyse biochimique par la lysolécithine.

Cette lyse peut être due :

1° à une augmentation pathologique du taux des substances lytiques, comme l'a recherché de Vries;

2° surtout à une augmentation pathologique de la sensibilité des hématies à l'action de ces substances lytiques normales, sensibilité variable avec le degré d'altération des cellules due soit à leur sénescence (hémolyse physiologique), soit à un processus pathologique (toxique, infectieux, immunologique);

3° à une diminution du taux de certaines substances antihémolytiques.

Au cours de nos recherches, nous avons étudié cette sensibilité globulaire à la lysolécithine, et nous avons pu mettre en évidence qu'elle était accrue par la présence d'un anticorps.

1° Protocole expérimental.

— Préparation de la lysolécithine : nous avons suivi la technique décrite par de Vries. La lysolécithine est obtenue par action sur le sérum des solvants organiques : alcool et éther à froid.

— Préparation des hématies : nous avons utilisé :

a) des hématies sensibilisées *in vivo* : échantillons de sang prélevés sur des enfants atteints de maladie hémolytique due à une iso-immunisation anti-Rh ou sur des malades atteints d'anémie hémolytique avec auto-anticorps;

b) des hématies sensibilisées *in vitro* par des anticorps anti-Rh;

c) des hématies témoins provenant de sujets normaux.

2° Résultats.

DILUTION DE LYSOLECITHINE	1/1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128
Hématies témoins	+++	+++	++	+	0	0	0	0
Hématies sensibilisées in vivo :								
Echantillon I	+++	+++	++	+	0	0	0	0
Echantillon II	+++	+++	+	(+)	0	0	0	0
Echantillon III	+++	+++	+	+	+	0	0	0
Echantillon IV	+++	+++	+++	++	+	+	0	0
Echantillon V	+++	+++	+++	+++	++	+	+	0
Hématies sensibilisées in vitro :								
Enfant Cl	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	0
Enfant Du	+++	+++	++	++	(+)	0	0	0
Lesb	+++	+++	+++	+	+	0	0	0
Lev	+++	+++	+++	++	+	(+)	0	0

Tableau n° 2.

Il apparaît que l'activité hémolytique de la lysolécithine est très variable d'un échantillon de sang à l'autre. Alors que les témoins ne commencent à subir une hémolyse qu'à une dilution 1/8, les hématies fragilisées par un anticorps apparaissent beaucoup plus fragiles : début d'hémolyse aux dilutions 1/32-1/64. Les plus grandes fragilités globulaires sont notées dans deux cas :

1° enfant Cl..., qui présentait une atteinte hémolytique très grave et qui, malgré l'exsanguino-transfusion est décédé, au troisième jour, d'ictère nucléaire;

2° échantillon V correspondant aux hématies les plus fortement sensibilisées (sensibilisation obtenue par un sérum possédant un titre d'anticorps anti-Rh de 512 U. en milieu

colloïdal : 2 vol. de sérum pour 1 vol. d'hématies, O Rh + 3h d'incubation à 37°).

Ainsi, le mécanisme de destruction des globules rouges au cours des anémies hémolytiques acquises nous apparaît donc sous trois aspects :

1° hémolyse intravasculaire lorsqu'il existe dans le sang un anticorps de type hémolysine, agissant en présence du complément;

2° phagocytose des globules rouges sensibilisés par les cellules macrophagiques;

3° agglutination intravasculaire due à la fixation d'un anticorps sur l'antigène cellulaire amenant la fragilisation du globule et le rendant plus sensible à sa destruction par la lysolécithine, substances hémolytiques normales produites surtout au niveau de la rate.

Le mécanisme immuno-hémolytique de destruction des hématies étant ainsi conçu, nous avons cherché à prouver le rôle antihémolytique des hormones hypophysaires et corticosurrénaliennes par l'étude de cas cliniques et par l'expérimentation.

B. — Preuves cliniques de l'action anti-hémolytique de l'A.C.T.H.

Au cours du traitement par l'A.C.T.H. et la Cortisone de plusieurs malades atteints d'anémie hémolytique, l'on a été surpris de constater l'arrêt du processus hémolytique caractérisé par une régénération globulaire spontanée coïncidant avec une amélioration clinique indéniable; d'autre part, la suspension de la thérapeutique hormonale a pour conséquence plus ou moins immédiate la reprise de l'hémolyse. Nous examinerons donc brièvement l'action antihémolytique des hormones au cours des anémies hémolytiques, avec auto-anti-

corps, due à une iso-immunisation fœto-maternelle et au cours d'affections provoquant une hémolyse intense.

1° Action dans les anémies hémolytiques congénitales.

Si tous les auteurs, à l'heure actuelle, s'accordent à reconnaître l'inefficacité curative de l'A.C.T.H. et de la Cortisone dans l'ictère hémolytique congénital, il faut cependant reconnaître que ces hormones ont une influnce heureuse sur la clinique et l'hématologie au cours des crises de déglobulisation massive entraînant une grosse hémolyse.

Boldini publie un cas d'ictère hémolytique congénital en crise de déglobulisation traité par la Cortisone; l'amélioration des signes cliniques et hématologiques est observée en cours de traitement.

Nous avons pu recueillir l'observation d'une malade qui présentait un ictère hémolytique congénital. Les antécédents montraient que la mère et le grand-père maternel avaient également un subictère chronique, mais sans crise aiguë de déglobulisation, ce qui n'avait motivé aucun examen, aucune thérapeutique.

La malade, au contraire, présente des crises douloureuses d'ictère et révélant des crises de déglobulisation qui se renouvellent plusieurs fois par an et nécessitent son hospitalisation. L'examen clinique montrait alors une hépatomégalie et une grosse splénomégalie débordant de dix travers de doigt le rebord des fausses côtes, douloureuse à la palpation.

Les examens pratiqués à ce moment-là révélaient l'absence de tout anticorps, mais un taux de globules rouges à 2 millions 800.000, un taux d'hémoglobine à 60 % et l'examen du sang montrait une anémie orthochrome avec microsphérocytose alors que le myélogramme révélait une forte réaction érythroblastique. Le traitement à l'A.C.T.H. et à la Cortisone est alors instauré, à raison de 150 mg. par jour d'A.C.T.H., suivi de 200 mg. jour de Cortisone. Sous l'effet du traitement, l'ictère disparaît assez rapidement et les examens montrent que la résistance globulaire s'élève de 7-4 (premier examen)

à 5-3. Le taux des globules rouges était alors remonté à 3.500.000. L'arrêt du traitement par l'A.C.T.H. entraîne assez rapidement une reprise de l'hémolyse avec chute des globules rouges, fragilité globulaire accrue, qui nécessite la splénectomie.

Il est donc intéressant de noter que, dans les ictères hémolytiques congénitaux, l'A.C.T.H. et la Cortisone ont un effet remarquable sur l'hémolyse et si ces hormones n'ont aucun effet curatif, du moins peuvent-elles être employées utilement pour la préparation à d'autres thérapeutiques.

2° Action dans les anémies hémolytiques acquises avec auto-anticorps.

L'effet de l'A.C.T.H. réside surtout dans l'amélioration des signes cliniques et hématologiques et dans l'arrêt du processus hémolytique.

Cristol, Eyquem, Colvez : « Le malade qui ne supportait plus les perfusions de globules lavés semblait devoir mourir lorsqu'est entrepris le traitement par l'A.C.T.H. Cette médication est presque immédiatement suivie d'une belle amélioration clinique et sanguine. Le teint du sujet se recolore, le subictère disparaît, les urines sont normales. »

Girwood : « Il y a amélioration clinique frappante. »

Crary : « Le malade, presque mourant, est amélioré en deux jours. »

Rosenthal : « La malade se sent mieux presque immédiatement, et la nécessité des transfusions disparaît brusquement. »

Davis : « Le malade était mourant. Il reçoit 75 mg. d'A.C.T.H. durant les trente-six premières heures. Une heure après le début du traitement, se dessine une amélioration. »

Les résultats de l'amélioration des signes cliniques et hématologiques, la baisse du taux de bilirubine, du taux des réticulocytes, l'augmentation du nombre des globules rouges, la normalisation de la résistance globulaire, sont donc incontestables et reconnus par tous les auteurs.

3° Action dans les anémies hémolytiques dues a une isoimmunisation.

J. Moulinier, qui a étudié 11 cas de maladie hémolytique du nouveau-né, traitée par exsanguino-transfusion fractionnée et hormonothérapie, rapporte les résultats suivants : 9 guérisons, 2 échecs. « L'évolution clinique de ces enfants soumis au traitement par l'A.C.T.H. est essentiellement caractérisée par l'évolution de l'ictère : en quelques heures, celui-ci disparaît quelle qu'ait été auparavant son intensité. Ce phénomène s'observe avec la plus grande régularité, et la coloration normale des téguments et des muqueuses est retrouvée en moins de douze heures. Dans 2 cas, le traitement a été entrepris dès la naissance avant l'apparition de l'ictère : dans ces 2 cas, l'ictère n'est pas apparu. Cet effet de l'A.C.T.H. sur l'ictère est d'autant plus remarquable que les malades soumis à la seule exsanguino-transfusion présentent une jaunisse qui dure dix jours environ. »

Au point de vue biologique, les courbes de bilirubine tombent rapidement en trois jours de 160 mg. à 20 mg.; le taux des hématies remonte rapidement; 2 échecs furent cependant notés : il s'agissait dans ces 2 cas de prématurés, et l'hémolyse ne fut pas enrayée par l'emploi de l'A.C.T.H. Une explication est donnée par l'auteur, qui considère que l'A.C.T.H. est anti-hémolytique par inhibition des substances lytiques d'origine tissulaire. Or, d'après Tyler, le foie et la rate des fœtus contiennent des substances douées de propriétés hémolytiques beaucoup plus actives que les mêmes organes de l'adulte. Il est vraisemblable que cette intense toxicité s'est trouvée insuffisamment abolie par les doses d'A.C.T.H.

A titre de contre-expérience, J. Moulinier a administré des doses semblables d'A.C.T.H. à un nouveau-né normal né à terme et présentant un ictère physiologique : l'ictère disparut dans l'heure qui suivit la première injection. Il semble que l'A.C.T.H. agisse également ici en inhibant les substan-

ces lytiques d'origine splénique ou hépatique qui se trouvent à un taux important à la naissance et responsables de la crise de déglobulisation physiologique de la naissance. Il est bien connu d'ailleurs des obstétriciens et des pédiatres que l'ictère physiologique est d'autant plus intense et d'autant plus fréquent que la naissance est survenue avant terme.

4° Action dans les anémies hémolytiques non immunologiques.

Rares sont les auteurs qui ont employé l'A.C.T.H. dans des crises hémolytiques aiguës survenant après intoxication ou infection aiguës. Cependant, si l'hémolyse est due à un processus biochimique dont l'activité est sous la dépendance des hormones cortico-surrénales et si, d'autre part, l'action des substances lytiques, lysolécithine surtout, est limitée aux hématies fragilisées, il semble naturel de penser que les hémolyses d'origine toxi-infectieuses relèvent également d'un même mécanisme, « fragilisation par la toxine chimique ou infectieuse et lyse biochimique des hématies ainsi sensibilisées ».

C'est ce qu'il semble se produire lorsqu'on emploie l'A.C.T.H. à fortes doses dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique, thérapeutique, qui amène une diminution des phénomènes hémolytiques, l'hémolyse étant encore d'origine inconnue dans cette maladie, mais peut être due à un excès de formation de lysolécithine (Foy et Kondi).

Une autre observation réside dans le traitement d'une hépatonéphrite après septicémie due au B. perfringens et décrite par J. Moulinier : « La malade présentait un ictère important et son sérum sanguin avait une coloration brune intense. L'exsanguino-transfusion, qui fut effectuée avant le traitement hormonal n'arrête pas le processus hémolytique. Dès la première injection d'A.C.T.H., l'ictère disparut en quelques heures. »

L'étude des cas cliniques de syndrome hémolytique montre donc l'effet antihémolytique indéniable de l'A.C.T.H.; l'expé-

rimentation confirme la clinique et les anémies créées chez l'animal par injection de substances hémolytiques sont favorablement influencées par le traitement à l'A.C.T.H. ou à la Cortisone.

C. — Preuves expérimentales de l'action antihémolytique de l'A.C.T.H.

Nous rappellerons tout d'abord les expériences qui furent faites par Feldman, Rachmilewitz et Stein. Ces auteurs ont déterminé le rôle du cortex surrénal durant la période de destruction globulaire. La phénylhydrazine était employée comme agent hémolytique chez des rats qui furent groupés en plusieurs lots.

— Le lot 1 fut surrénalectomisé et, après injection de phénylhydrazine, on obtient une baisse considérable du taux des hématies allant jusqu'à 48 % du taux normal.

— Le lot 2 fut surrénalectomisé et reçut de la Cortisone; l'injection de phénylhydrazine montre une chute du taux des hématies, mais moins importante que le lot 1 puisqu'elle était de 25 % du taux normal.

— Le lot 3, lot témoin, ne fut pas opéré, mais l'injection de phénylhydrazine produit une chute du taux des globules rouges jusqu'à 30 %.

— Le lot 4 ne fut pas opéré, mais protégé par l'A.C.T.H.; l'injection de phénylhydrazine montre une faible baisse n'excédant pas 9 %.

Les résultats obtenus par ces recherches montrent que l'injection de phénylhydrazine détermine une chute nettement plus grande des hématies chez les animaux surrénalectomisés que chez les normaux; que l'administration de Cortisone prévient cette chute importante et maintient les hématies à un taux égal à celui des témoins, c'est-à-dire non opérés, donc chez qui le cortex surrénal pouvait produire des hormones; que l'A.C.T.H. prévient plus complètement l'anémie chez des rats intacts que chez les témoins.

Les auteurs insistent sur le fait suivant : Daméshek, Rosenthal et Schwartz avaient postulé que, dans l'anémie hémolytique acquise, les hormones cortico-surrénaliennes agissaient sur le milieu où vivent les hématies, c'est-à-dire sur la suppression de la production d'anticorps ou sur la suppression de l'adsorption de protéines hémolytiques sur la surface du globule rouge et prévenaient ainsi l'hémolyse. « A l'encontre de cette hypothèse, écrivent les auteurs, dans la destruction des hématies par la phénylhydrazine, il n'est pas question d'anticorps immun ou d'adsorption de protéines, et pourtant l'A.C.T.H. et la Cortisone préviennent l'anémie causée par cette substance chimique », et ils concluent par l'effet purement antihémolytique de l'A.C.T.H. et de la Cortisone.

Convaincu également du rôle antihémolytique de l'A.C.T.H., nous avons cherché à le prouver par la création d'anémie hémolytique chez l'animal et traitement hormonal. Cependant, nous n'avons pas employé la phénylhydrazine comme agent hémolytique; mais, pensant que la lysolécithine était responsable pour la plus grande part de la destruction des hématies, nous l'avons utilisée pour déclencher l'hémolyse.

1° Protocole expérimental.

a) *préparation de la lysolécithine.* — Nous avons employé soit la méthode de de Vries, qui consiste à extraire la lysolécithine du sérum en le traitant par l'alcool et l'éther à froid, soit, nous inspirant de l'hypothèse de Delezenne, une méthode personnelle consistant à transformer la lécithine en lysolécithine :

Lécithine : émulsion dans du sérum physiologique de lécithine pure, obtenue par agitation;

Réactif de transformation : nous avons employé la Daboïne (Lab. R Gallier), solution en eau distillée de venin de vipère Daboïa;

Préparation de lysolécithine : on mélange, à parties égales, de la Daboïne pure et de la lécithine émulsionnée; incubation à l'étuve à 37° pendant une heure.

La lysolécithine obtenue a été testée chaque fois sur des hématies normales mises en suspension dans du sérum physiologique à 20 % : un volume de globules rouges avec un volume de lysolécithine et incubation d'une heure à l'étuve à 37°.

DILUTION	1/1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256
Lécithine	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Daboïne	+	—	—	—	—	—	—	—	—
Lysolécithine	+++	+++	++	++	+	—	—	—	—

Tableau n° 3. Hémolyse par la lysolécithine.

b) *Méthode d'expérimentation.* — Des lapins adultes, pesant environ 1 kg. 500, furent employés. Les injections intraveineuses dans la veine marginale de l'oreille furent faites à raison de 2 cm³ par jour de lysolécithine; après chaque injection, on a pratiqué une numération globulaire, un taux des réticulocytes, et l'on recueillait une petite quantité de sang (1/4 de cm³) afin de comparer la teinte des échantillons successifs de sérum (« icterus index »).

2° Résultats.

Les résultats obtenus chez 6 lapins sont tous concordants et montrent que : après injection de lysolécithine, il se produit une chute brutale des hématies passant de 6.000.000 à 4.000.000; puis il faut répéter les injections pour obtenir une chute plus lente jusqu'à environ 2.800.000. Parallèlement à cette chute, l'on constate une élévation du taux des réticulocytes jusqu'à 20 %, puis une baisse sans doute due à un début d'épuisement de la moelle.

Deux lapins reçurent de la Cortisone lorsque fut créée

l'anémie. Les doses employées furent de 150 mg. le premier jour, 75 mg. le deuxième jour, puis 25 mg. pendant quatre jours jusqu'à un total de 325 mg. On constate alors, après une courte période de latence, une brusque remontée du taux des hématies qui atteint 4.400.000 en trois jours, 5.200.000 en six jours; dix jours après, le taux des globules rouges était redevenu normal. Le taux des réticulocytes a montré une augmentation jusqu'à 15 %, puis une baisse jusqu'à normalisation. L'étude des différents échantillons de sang a montré que le sérum était graduellement de plus en plus hémolytique pendant la phase de destruction, alors qu'il redevenait normal pendant la phase de réparation.

Quatre lapins ne reçurent pas de traitement : 2 sont morts en cours d'expérimentation, alors que le taux des globules rouges était : pour l'un, de 4.000.000; pour l'autre, de 3.500.000. La mort survient après une injection de 2 cm³ de lysolécithine dans des phénomènes de convulsion et des examens pratiqués de suite après la mort permirent de constater :

1° une hémolyse intense du sang;

2° des taux de globules rouges compris entre 1.000.000 et 1.400.000.

Chez les deux autres animaux, le chiffre de 3.000.000 de globules rouges étant atteint, les injections de lysoléthicine furent arrêtées :

— L'un présenta au bout de huit jours des phénomènes de paralysie des pattes postérieures pendant huit à dix jours; les numérations pratiquées à ce moment-là montrèrent des chiffres compris entre 1.800.000 et 2.500.000, et le sérum était fortement hémolytique. Par la suite, la paralysie s'estompa peu à peu, mais l'animal présente toujours une fonte musculaire importante de ses pattes postérieures; les numérations montrent un taux de globules rouges qui tend à remonter. Cette constatation est à rapprocher des troubles neurologiques

observés au cours des anémies hémolytiques avec auto-anticorps (Dreyfus, Dausset).

— L'autre ne présenta pas ces troubles neurologiques, mais, au bout de dix jours, les numérations étaient toujours inférieures à 4.000.000 d'hématies.

Les figures 1 et 2 résument les principaux résultats.

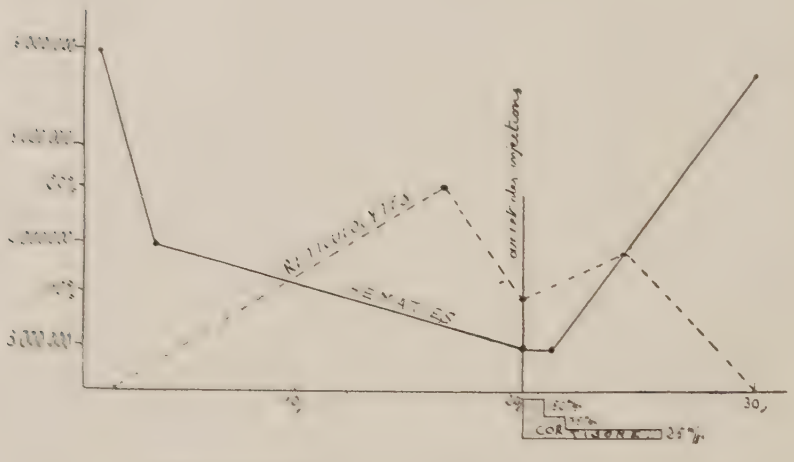

Fig. 1. — *Anémie hémolytique chez le lapin traitée par la Cortisone.*

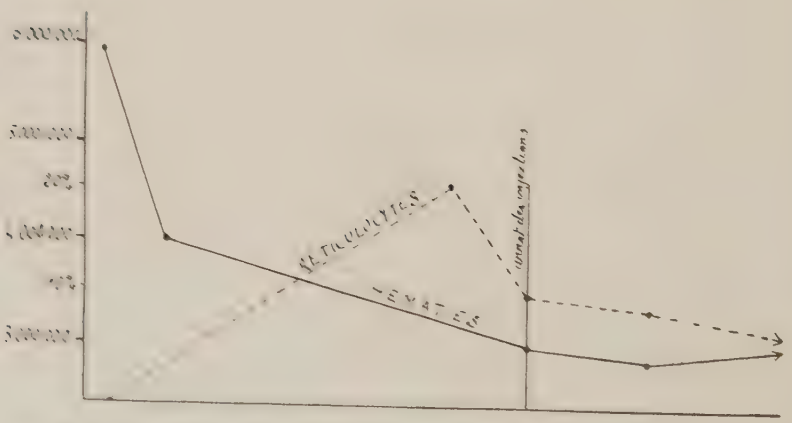

Fig. 2. — *Anémie hémolytique chez le lapin sans traitement par la Cortisone.*

ETUDE DU MECANISME D'ACTION ANTI-HEMOLYTIQUE

A. — Théorie du mode d'action.

Lorsque l'on produit *in vitro* une destruction des hématies par la lysolécithine et si l'on met en présence, en même temps, de la Cortisone ou de l'A.C.T.H., on constate que l'hémolyse se produit dans le même temps et au même taux que dans des tubes témoins sans hormones. Il semble donc que l'A.C.T.H. ou la Cortisone n'agisse pas directement en tant qu'hormone sur le processus hémolytique, mais que, sous leur influence, un mécanisme antihémolytique se déclenche. Quel est donc ce mécanisme inhibiteur du processus hémolytique ?

On sait qu'il existe dans le sérum des principes antihémolytiques. Le sérum humain a, en effet, la propriété d'inhiber l'hémolyse des globules rouges. Les expériences de Carrère et Dauthéribes plaident dans ce sens : ces auteurs étudient l'action des alkylarysulfonates sur les hématies et la protection de l'hémolyse par le sérum; ils ont constaté qu'il se produirait une zone d'hémolyse des hématies dans les tubes où le sérum est le plus dilué et une deuxième zone d'absence d'hémolyse où le sérum avait exercé un effet protecteur.

Par ailleurs, il semble que les fractions anti-hémolytiques du sérum soient contenues dans les lipides; car, si on sature un mélange hémolysant par des lipides totaux sanguins, on constate que l'hémolyse est retardée ou même inhibée.

Le plus important de ces principes antihémolytiques, contenus dans les fractions lipidiques est, selon Van den Broucke, le cholestérol. Cette action antihémolytique résulterait de la combinaison du poison qui produit en général l'hémolyse avec l'hydroxyl du groupement alcoolique; en effet, les esters du cholestérol dans lequel ce groupement est uni à un radical acide sont dépourvus de pouvoir antihémolytique. Pour Van den Broucke, il existerait un antagonisme entre le cholestérol et la lysolécithine dont les variations seraient responsables de l'hémolyse, la baisse du taux du cholestérol entraînant une augmentation relative de lysolécithine dans le sang.

Nous avons facilement mis en évidence cet antagonisme par l'expérience suivante :

1° Protocole expérimental.

Nous avons employé des hématies normales et des hématies soumises à l'action de la papaïne. Ces globules rouges mis en présence de lysolécithine (préparée à partir de l'action de la Daboïne sur la lécithine) étaient lysés jusqu'à une dilution de 1/16; ceux soumis à l'action de la papaïne subissent une lyse plus complète que l'on retrouve à une dilution de 1/32.

Nous avons alors essayé de protéger cette hémolyse par du cholestérol pur mis en suspension dans de l'albumine bovine et par l'emploi d'un sérum dont le taux en cholestérol était de 2 grammes.

2° Résultats.

DILUTION DE LYSOLECITH'NE	1/2	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128
Hématies normales	+++	+++	++	++	+	0	0	0
Hématies normales + cholestérol pur	0	0	0	0	0	0	0	0
Hématies normales + sérum.	++	+	+	+	0	0	0	0
Hématies papaïnisées	+++	+++	+++	++	+	+	0	0
Hématies papaïnisées + cholestérol pur	+	(+)	0	0	0	0	0	0
Hématies papaïnisées + sérum.	++	++	+	+	(+)	0	0	0

Tableau n° 4. — *Action protectrice du cholestérol sur l'hémolyse par la lysolécithine.*

L'on met donc en évidence que :

a) La lysolécithine agit davantage sur les hématies sensibilisées que sur les hématies normales (la sensibilisation à la papaïne est obtenue par action sur les globules pendant vingt minutes et au bain-marie à 37° d'une solution de papaïne activée par le chlorhydrate de cystéine en milieu tamponné);

b) Le cholestérol a d'autant plus d'action que sa concentration est plus grande.

c) Le cholestérol a d'autant moins d'action que les hématies sont plus fragiles; cependant, il est utile de faire la remarque suivante :

α. Si l'on fait agir le cholestérol pur directement sur les hématies en mettant en présence, à parties égales, un volume de suspension de globules rouges et un volume de cholestérol mis en suspension dans de l'albumine bovine, en plaçant ce mélange pendant une heure au bain-marie à 37° et en lavant ensuite plusieurs fois les hématies de façon à enlever l'excès de cholestérol, et si l'on fait agir alors la lysolécithine, on constate une hémolyse à un taux égal à celui des hématies témoins;

DILUTION DE LYSOLECITHINE	1/1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128
Hématies témoins	+++	+++	++	++	+	0	0	0
Complexes [cholestérol + hématies]	+++	+++	++	++	+	0	0	0
Complexe [cholestérol + lysolécithine] + hématies	0	0	0	0	0	0	0	0

Tableau n° 5.

β. Si, au contraire, on fait agir le cholestérol sur la lysolécithine en mettant en présence à parties égales un volume de

suspension de cholestérol et au volume de lysolécithine, en plaçant ce mélange pendant une heure au bain-marie à 37° et si l'on ajoute alors des hématies, on constate une inhibition de l'hémolyse, comme le montre le tableau précédent (n° 5).

Ceci donne à penser que le cholestérol exerce son action antihémolytique par combinaison avec la lysolécithine en empêchant celle-ci d'agir sur les hématies et non par action directe sur la surface du globule rouge.

D'autre part, l'action de la Cortisone sur le métabolisme des graisses est indiscutable. Biologiquement, la Cortisone a une action indiscutable sur l'anabolisme lipidique, et l'on constate, après administration de cette hormone, une augmentation des phospho-lipides, et précisément du cholestérol.

Nous donnons les résultats d'Adlesberg, qui a étudié le cholesterol du serum dans 47 cas : 26 cas après administration de Cortisone, 21 cas après administration d'A.C.T.H. Les cas cliniques etudies comprenaient des lupus, des affections sanguines, dermatologiques, rénales et arthritiques.

Une élévation du taux du cholestérol total du sérum est observé dans 36 cas (77 %) concomitant à l'élévation du cholesterol estérifié et des phospho-lipides. L'augmentation de cholesterol total du serum est de plus de 20 % dans le groupe traité à la Cortisone et, de plus, de 33 % dans le groupe traité à l'A.C.T.H. Dans 17 observations (36 %), cette élevation du cholesterol total dépassait 280 mg. p. 100 cm³ de sang.

Connaissant donc l'antagonisme qui existe entre la lizolécithine et le cholesterol et connaissant le rôle de la Cortisone dans le métabolisme des lipides, *nous avons pensé que l'action antihémolytique des hormones dans les anémies hémolytiques acquises consistait en une libération de substances lipidiques, en particulier du cholestérol qui neutralise l'action de la lysolécithine responsable pour une très grande part de l'hémolyse*. Si le cholesterol exerce son action sur la

lysolécithine en se combinant avec elle, il est également possible que des acides gras libérés resaturent la lysolécithine pour la retransformer en lécithine non érythrolysante, puisque l'on sait que c'est par perte d'un acide gras que la lécithine se transforme en lysolécithine.

B. — Preuve expérimentale du mode d'action.

Nous rapportons brièvement les expériences de de Vries. Celui-ci traite des lapins avec de la lysolécithine préparée à partir du sérum humain, après injections intraveineuses répétées, il étudie les altérations morphologiques des hématies: crise de réticulocytose accompagnant une baisse des globules rouges et d'hémoglobine; ces globules rouges montrent clairement une microsphérocytose, polychramotophilie, anisocytose et une légère mais inconstante érythroblastose; il trouve également une fragilité globulaire accrue, de l'urobiline dans les urines et le sérum est fortement hémolytique. L'auteur pense donc qu'il n'y a aucune différence entre le syndrome hémolytique acquis décrit par Dameshek et Schwartz obtenu par injection immuno-hémolytique et le syndrome hémolytique causé par injection de lysolécithine. L'activité de cette substance est influencée par différents facteurs, en particulier :

— après splénectomie : les injections de lysolécithine sont incapables de reproduire le syndrome hémolytique;

— après production d'hypercholestérolémie artificielle : cette hypercholestérolémie est obtenue par injection à l'animal de 300 mg. de cholestérol dissous dans de l'huile d'olive; les injections de lysolécithine sont sans effet. Les injections sont également inactives après que le cholestérol du sang a retrouvé son taux normal. De même, les lapins splénectomisés avec hypercholestérolémie ne présentent aucun trouble après injection. L'auteur pense que l'hypercholestérolémie exerce une influence permanente, puisque l'action neutralisante sur la lysolécithine persiste après que le sérum ait retrouvé son taux normal.

D'autre part, des auteurs italiens Gambigliani, Zoccoli, ont montré la relation que peut avoir le taux du cholestérol avec la fragilité globulaire aux solutions salines. Ces auteurs ont observé que la lysolécithine transformait *in vitro* les érythrocytes en sphérocytes et ont trouvé ceux-ci, dans 50 cas étudiés, hyporésistants aux solutions salines. Or, les hématies traitées avec une émulsion de lysolécithine et de cholestérol conservaient inaltérés leur caractère morphologique et biochimique. Erikson a observé également une baisse des phospho-lipides et du cholestérol au cours des ictères hémolytiques. Les auteurs italiens étudient, chez 50 sujets, dont 5 normaux, les compositions lipidiques du plasma et des globules et citent les chiffres suivants :

Lipémie normale du plasma :

Lipides totaux : 519,85 mg. %;
Cholestérol total : 120,6 mg. %.

Distribution lipidique dans les globules :

Lipides totaux : 384
Cholestérol total : 118 } mg × 10^{-12} par cellule.
Cholestérol libre : 113 }

Dans les cas où ils ont trouvé une résistance osmotique diminuée, en particulier dans cinq cas d'ictère hémolytique avec sphérocytose :

Le tableau lipidique du plasma a montré :

— une baisse du cholestérol libre dans 4 cas;
— une baisse du cholestérol total dans 2 cas.

Le tableau lipidique des globules a montré :

— une baisse du cholestérol libre dans tous les cas;
— le rapport $\frac{\text{cholestérol libre}}{\text{acides gras}}$ était inférieur à la normale (3,6) dans tous les cas.

Les auteurs pensent que dans tous les cas de fragilité glo-

bulaire accrue, il y a un facteur globulaire d'hyporésistance et le défaut d'un facteur plasmatique de protection peut être rapporté à l'hypo-cholestérolémie.

A titre de contre-expérience, les auteurs ont étudié 4 cas chez lesquels une augmentation de la résistance globulaire avait été notée; dans ces 4 cas, ils ont trouvé un taux élevé de cholestérol libre et total, et ils pensent que l'augmentation du cholestérol est liée à une hyperrésistance globulaire.

Ils concluent donc :

1° à l'intervention de facteurs plasmatiques de protection, en particulier le cholestérol;

2° les altérations lipidiques globulaires et plasmatiques sont en rapport avec la forme des globules, sphérocytes en particulier;

3° les altérations lipidiques sont en rapport avec la résistance globulaire.

C. — Preuve clinique du mécanisme d'action.

Les taux du cholestérol étudiés dans des syndromes hémolytiques intenses montrent une baisse coexistant avec une hémolyse considérable. Fairley et Bromfield ont trouvé une chute maxima de 0 g. 43 contre 1 g. 30-1 g. 50 (chez le sujet normal) dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique. On constate également une baisse du taux du cholestérol au cours des crises de déglobulisation observées dans l'ictère hémolytique congénital.

Nous avons étudié les variations biologiques du cholestérol chez des malades atteints d'anémie hémolytique acquise, soit due à une iso-immunisation, soit due à des auto-anticorps. L'étude des observations que nous présentons nous permet de montrer que les taux de cholestérol primitivement bas augmentent sous l'effet du traitement à l'A.C.T.H. en même temps qu'apparaît une amélioration des signes cliniques et hématologiques.

1° Au cours de la maladie hémolytique du nouveau-né.

Nous rappellerons tout d'abord les observations d'Halbrecht qui, dans l'ictère précoce, a étudié le sang du cordon au point de vue de sa composition chimique, en particulier du cholestérol; il cite les chiffres suivants, basés sur la moyenne de 12 cas observés :

enfant non ictérique prématuré : 95,1 mg. %;
enfant non ictérique à terme : 108,3 mg. %;
enfant avec un ictère précoce : 88,4 mg. %.

Il semble donc que l'enfant atteint de maladie hémolytique ait une chute du taux de cholestérol.

Nous avons étudié nous-même ce taux chez 4 enfants atteints de maladie par iso-immunisation, et nous avons suivi sa progression pendant le traitement à la Cortisone.

Cas n° 1 (obligeamment fourni par le Service du Professeur Marnox et par le Docteur J. Moulinier).

Enfant So..., Groupe A, Rhésus positif; né d'une mère Rhésus négatif, immunisée anti-D. Quelques heures après sa naissance, il présente un ictère intense et le traitement à la Cortisone est tout de suite mis en œuvre; les examens effectués avant le traitement dans le sang du cordon montrent :

Résistance globulaire : osmotique, 5-3;
Test de Coombs : positif;
Cholestérol : 0 g. 70 ‰.

Après injection de 50 mg. de Cortisone :

Résistance globulaire : osmotique, 5-3;
Test de Coombs : positif;
Cholestérol : 0 g. 80 ‰.

Les examens pratiqués trois jours après la naissance, après injection de 500 mg. de Cortisone, montrent :

Résistance globulaire osmotique : normale;
Test de Coombs : douteux (+);
Cholestérol : 1 g. 10.

Sous l'effet du traitement, l'ictère avait très rapidement régressé; par la suite, après arrêt du traitement, le test de Coombs devint négatif.

Cas n° 2 (obligeamment fourni par le Docteur J. Moulinier).

Enfant Sé..., Groupe A; Rhésus positif.
L'examen du sang du cordon :

Résistance globulaire : normale;
Test de Coombs : positif;
Cholestérol : 0 g. 87.

Après 100 mg. de Cortisone :

Résistance globulaire : normale;
Test de Coombs : positif;
Cholestérol : 1 g.

Après 300 mg. de Cortisone :

Résistance globulaire : normale;
Test de Coombs : positif;
Cholestérol : 1 g. 13.

Cas n° 3 (obligeamment fourni par le Docteur J. Moulinier).

Enfant Des..., Groupe O; Rhésus positif.
Examen du sang du cordon :

Résistance globulaire : normale;
Test immunologique :

Coombs : positif;
Présence d'iso-anticorps libres dans le sérum;

Cholestérol : 0 g. 65.

Après injection de 100 mg. de Cortisone :
Résistance globulaire : normale;
Test immunologique :

Coombs : positif;
Présence d'iso-anticorps libres dans le sérum;

Cholestérol : 0 g. 80.

Après injection de 750 mg. de Cortisone :

Résistance globulaire : normale;

Test immunologique :

Coombs : positif;

Présence d'iso-anticorps libres dans le sérum;

Cholestérol : 1 g. 10.

Cas n° 4 (obligeamment fourni par le Docteur J. Moulinier).

Enfant Lar..., Groupe AB, Rhésus positif.

Devant l'intensité de l'ictère et la numération globulaire qui montrait un taux de globules rouges à 3.000.000, au traitement à la Cortisone a été adjoint une exsanguino-transfusion. L'on ne peut donc faire grand cas des résultats, à cause de la substitution sanguine.

Sang du cordon :

Résistance globulaire osmotique : 6 — 4,5;

Tests immunologiques :

Coombs : positif;

Iso-anticorps chauds : Présence, 2 U;

Cholestérol : 0 g. 63.

Après exsanguino-transfusion et 200 mg. de Cortisone, les résultats sont alors :

Résistance globulaire osmotique : 4,5 — 3;

Tests immunologiques :

Coombs : faiblement positif;

Iso-anticorps chauds : absence;

Cholestérol : 1 g. 15.

Discussion.

Des 4 malades que nous avons observés, nous pouvons donc tirer les conclusions suivantes :

1° Tous les 4 étaient atteints de maladie hémolytique à forme ictérique intense;

2° Les taux de cholestérol, dans le sang du cordon, étaient tous plus bas que la normale;

3° Le traitement à la Cortisone a été suivi d'une amélioration clinique immédiate et rapide et l'on a noté une élévation du taux de cholestérol jusqu'à des chiffres normaux;

4° Les tests immunologiques n'ont pas été modifiés immédiatement par le traitement, mais se sont négativés par la suite, alors que les signes cliniques et hématologiques étaient déjà redevenus normaux.

2° Au cours des anémies hémolytiques avec auto-anticorps.

Nous rappellerons les observations de J. Moulinier, qui, dans deux cas d'anémie hémolytique traités par la Cortisone, a dosé le cholestérol sanguin : dans le premier cas, où une rémission clinique et hématologique fut obtenue, le taux du cholestérol est passé de 131 mg. % avant traitement à 334 mg. % après injection de 1 g. 25 de Cortisone, à raison de 125 mg. par jour. Dans le deuxième cas, l'échec du traitement hormonal coïncida avec un taux de cholestérol invariable : 165 mg. %.

Nous avons également étudié personnellement 4 cas d'anémie hémolytique avec auto-anticorps : 2 chez l'adulte, 2 chez l'enfant, traités par Cortisone.

Observation I.

(Obligeamment fournie par le Service de clinique pédiatrique du Professeur Fontan).

Enfant Pe... (Chantal).

Née le 26 avril 1953, a présenté un ictère à la naissance; les examens effectués alors éliminaient rapidement une histoire d'iso-immunisation, puisque l'enfant était Rhésus + et la mère trouvée également Rhésus +, l'enfant est envoyée dans le Service du

Professeur Fontan, à l'Hôpital des Enfants, le 29 septembre 1953, en raison d'une pâleur intense due à une anémie trouvée à 1 million 500.000 globules rouges avec 9 % d'érythroblastes.

A l'examen, on notait, en effet, une pâleur considérable de la peau et des muqueuses et un subictère des conjonctives; la rate était nettement palpable. Le traitement instauré fut alors :

Transfusion sanguine par voie sinusale de 30 cm³ de sang;
Cortisone : 75 mg. par jour;
Terramycine : 0 g. 20 par jour.

La Cortisone fut continuée jusqu'au 20 novembre, les examens étant alors redevenus normaux, et l'enfant quitte le Service le 28 novembre en bon état général avec une numération de globules rouges à 4.960.000.

Examen pratiqué à l'hospitalisation le 2 octobre 1953 :

Globules rouges : 1.440.000;
Globules blancs : 7.200;
Normoblastes : 11 %;
Résistance globulaire :

Osmotique : 5-3;
Mécanique : +;
Acidité : +;
Test de Caroli : +.

Test immunologique :

Test de Coombs : positif;
Présence d'auto-anticorps libres dans le sérum, actifs à chaud.

Cholestérol : 0 g. 95.

Sous l'effet du traitement, on note rapidement : une augmentation du taux des globules rouges, une amélioration des caractères morphologiques des hématies, une diminution de la fragilité globulaire et surtout une ascension nette du taux du cholestérol, alors que les tests immunologiques sont toujours positifs.

Examen le 15 octobre 1953 :

Taux d'hémoglobine : 80 %;
Globules rouges : 3.420.000;
Globules blancs : 6.000;
Normoblastes : 2 %.
Résistances globulaires :

Osmotique : 5-3;
Mécanique : normale;
Acidité : normale;
Test de Caroli : normal.

Tests immunologiques :

Test de Coombs : positif.
Présence d'auto-anticorps spécifiques dans le sérum.
Cholestérol : 1 g. 45.

Les différents examens à partir de ce moment-là montrent alors un taux de globules rouges qui tend à se normaliser, une disparition des normoblastes; les résistances globulaires sont normales. Jusqu'au 13 novembre, le test de Coombs reste positif avec présence d'auto-anticorps dans le sérum. A partir de cette date, les examens montrent que le test de Coombs est toujours positif, mais que les anticorps libres dans le sérum ont disparu. Le cholestérol a atteint 1 g. 60 et s'est maintenu à ce taux.

Après l'exeat de l'enfant, des examens furent répétés, et l'on note, à partir du 4 décembre, la réapparition d'anticorps libres dans le sérum, le test de Coombs étant toujours positif; les numérations globulaires, les résistances globulaires, le taux de cholestérol, sont toujours normaux.

Le 26 février 1954, de nouveaux examens montrent :

Bilan hémobiologique :

Hématocrite : 31;
Hémoglobine : 75 %;

Numération :

Globules rouges : 3.300.000;
Globules blancs : 6.800;

Résistance globulaire :

Osmotique : 5-3,5;
Acidité : normale;
Mécanique : normale;
Test de Caroli : normal.

Test immunologique :

Présence d'auto-anticorps chauds dans le sérum : 2 U.;
Présence d'iso-anticorps chauds dans le sérum : 4 U.;
Test de Coombs : positif;
Absence d'anticorps froids;
Cholestérol : 1 g. 05.

L'enfant cependant paraît toujours en bonne santé, et des examens ultérieurs décideront de la conduite à tenir et d'une reprise éventuelle du traitement hormonal. Il est utile de remarquer que le dernier examen que nous rapportons montre, trois mois après arrêt du traitement, une réapparition nette des signes immunologiques, une baisse du taux des globules rouges, une légère diminution de la résistance globulaire et un taux de cholestérol en dessous de la normale.

Obervation II.

(fournie par le Service de Clinique pédiatrique de M. le Professeur Fontan).

Enfant Pa... (Claude).

Né le 15 octobre 1952, l'enfant a présenté, au début de l'année 1954, un épisode pulmonaire aigu avec une polyadénite sous-angulo-maxillaire. Il reçoit alors 2 ampoules de P.A.S. ascorbique et, quelques jours après, le 15 février 1954, il entre dans le Service du Professeur Fontan, pour anémie aiguë avec hémoglobinurie.

A l'examen, on trouve une décoloration des téguments et des muqueuses avec, surajouté, un ictère de teinte peu foncée. La rate est légèrement palpable, l'enfant est apyrétique, les urines sont de couleur rouge uniforme.

	RESISTANCES GLOBULAIRES					RECHERCHES IMMUNOLOGIQUES					Cholestérol gr. %
	OSMOTIQUE										
	Hémolyse initial	Hémolyse total	Acidité	Mécanique	Test de Crosby	Test de Coombs	Auto-anticorps + 4°	Auto-anticorps + 37°	Iso-anticorps + 4°	Iso-anticorps + 37°	
16 février 1954	5	2,5	+++	++	Négatif	+	Négatif	++	Négatif	Négatif	1
17 février 1954	3,5	2,5	Normale	+	Négatif	±	Négatif	+	Négatif	Négatif	1,13
18 février 1954	4	3	Normale	Normale	Négatif	—	Négatif	+	Négatif	Négatif	1,48
20 février 1954	4	3	Normale	Normale	Négatif	—	Négatif	(+)	Négatif	Négatif	1,45
25 février 1954	4	3	Normale	Normale	Négatif	—	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif	1,50
4 mars 1954	4,5	3,5	Normale	Normale	Négatif	—	++	Négatif	Négatif	Négatif	1,75
15 mars 1954	×	×	×	×	×	—	+	Négatif	Négatif	Négatif	1,70

TABLEAU N° 6.

Deux transfusions de 100 cm³ de sang sont pratiquées le 15 et le 16 au matin; l'hémolyse étant toujours aussi intense, on pratique, le 16 au soir, une exsanguino-transfusion de 300 cm³ de sang. Le 17 au matin, nouvelle exsanguino-transfusion de 200 cm³; les tests d'hémolyse sont toujours positifs; les examens pratiqués alors décèlent la présence d'auto-anticorps chauds. Le 17 au soir, l'enfant est mis à la Cortisone à raison de 100 mg. par jour; on note alors une diminution nette des fragilités globulaires. Le taux des globules rouges remonte à 3.500.000. La Cortisone est continuée pendant douze jours, 950 mg. au total. Les examens effectués le 4 et le 12 mars, jour de la sortie de l'hôpital, montrent un taux de globules rouges à 4.500.000, des tests d'hémolyse normaux, mais apparition d'anticorps froids.

Nous rapportons dans le tableau n° 6 les principaux résultats des examens que nous avons pratiqués.

Discussion.

1° Il est intéressant de noter que, dans cette observation, la crise d'hémolyse aiguë est survenue après administration de P.A.S. ascorbique. Cependant, nous ne pensons pas que ce produit soit la cause de l'apparition d'auto-anticorps *in vitro*, on ne peut sensibiliser les globules rouges par du P.A.S., de façon à obtenir une auto-agglutination. Nous pensons plutôt que, vraisemblablement, les auto-anticorps étaient présents chez l'enfant avant la période hémolytique, sans doute en rapport avec l'épisode pulmonaire aigu, qu'ils devaient exister sous la forme d'auto-anticorps froids, et l'on ne pourra s'empêcher de faire, à ce propos, la relation avec les anticorps survenant lors d'une pneumonie atypique à virus. A la suite de l'action inconnue du P.A.S., ces auto-anticorps froids se seraient transformés en forme agissant à chaud dont on connaît le pouvoir pathogène vis-à-vis des globules rouges. Cette hypothèse semblerait se vérifier avec la réapparition d'anticorps froids et disparition des anticorps chauds.

2° Dans cette observation, le traitement à la Cortisone a été suivi d'une brusque remontée du taux du cholestérol,

coexistant avec l'amélioration rapide des signes cliniques et hématologiques malgré la persistance des signes immunologiques.

Observation III.

fournie par le Docteur J. Moulinier).

Les... (Jean).

Ce malade, âgé de 60 ans, est traité depuis trois ans pour anémie hémolytique avec auto-anticorps.

Le tableau n° 7 résume les différents résultats des examens que nous avons pratiqués pendant deux mois.

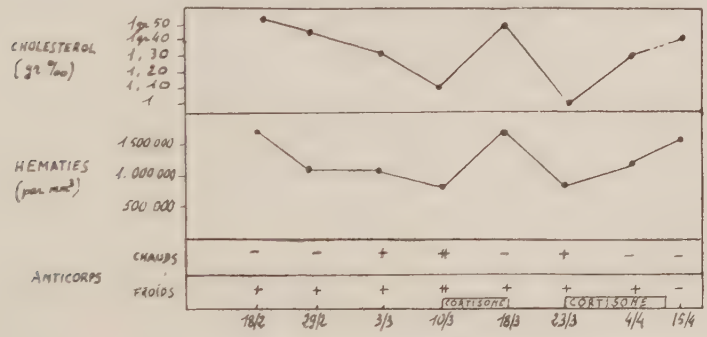

Tableau n° 7.

Nous avons donc constaté que :

1° Le malade présente une anémie considérable oscillant entre 300.000 et 1.800.000 globules rouges.

2° L'étude des tests immunologiques décèle la présence d'auto-anticorps chauds et froids qui régressent et disparaissent sous l'effet du traitement à la Cortisone.

3° A la suite du traitement instauré en raison des deux poussées d'aggravation que nous avons pu constater, il y a eu amélioration transitoire des signes cliniques et hématologiques, qui se sont de nouveau aggravés avec l'arrêt du traitement.

4° L'amélioration des signes coïncide chaque fois avec une augmentation du taux de cholestérol et l'aggravation avec une chute de ce taux.

5° Le malade est porteur d'une splénomégalie considérable, qui descend jusque dans la fosse iliaque gauche. Il semble que cette rate soit responsable de l'absence de persistance des effets heureux de la Cortisone.

Observation IV.

(fournie par le Docteur J. Moulinier).

Mlle B...

Cette malade présente depuis six ans une anémie hémolytique avec auto-anticorps, séquelle d'une affection pulmonaire d'origine virale. Les anticorps décelés chez cette malade sont actifs à froid (+ 4°), mais leur amplitude thermique est considérable (+ 20° et parfois + 37°). Nous avons suivi cette malade, qui présente un assez bon état général, pendant deux mois, au cours desquels elle a bien voulu accepter une thérapeutique hypocholestérolémiante pour faire baisser son taux de cholestérol qui avait augmenté à la suite de facteurs inconnus.

	R. Osmotique	R. Mécanique	Coombs	Anticorps chauds	Anticorps froids	Numération	Cholesterol
4/1/54	8 — 3	+	+	—	8 U	2.500.000	1 gr. 50
20/1/54	7 — 2,5	+	+	—	4 U	3.200.000	1 gr. 90
28/1/54	5 — 2,5	Normal	+	—	2 U	3.500.000	2 gr. 10
5/2/54	4,5 — 3,5	Normal	—	—	2 U	3.700.000	2 gr. 80
10/2/54	4,5 — 3,5	Normal	—	—	2 U	3.900.000	1 gr. 90
17/2/54	5 — 3,5	+	+	—	16 U	3.500.000	1 gr. 45

Tableau n° 8.

Nous avons donc pu comparer l'influence d'une augmentation et d'une chute du taux du cholestérol sur les différents examens biologiques. Ces examens sont rapportés dans le tableau n° 8.

De cette observation, il ressort que :

1° L'augmentation du taux de cholestérol entraîne :

— une normalisation des résistances globulaires et disparition de la fragilité des hématies;
— une baisse du taux des anticorps froids;
— une augmentation du taux des globules rouges.

2° La chute du taux du cholestérol entraîne :

— une nouvelle augmentation de la fragilité globulaire;
— une réapparition des auto-anticorps froids;
— une légère baisse du taux des hématies.

3° Les résultats obtenus par variation du cholestérol sont superposables à ceux obtenus lors d'un traitement hormonal.

DISCUSSION

Des observations que nous publions mettant en évidence l'augmentation du taux de cholestérol sous l'action de la Cortisone, l'amélioration des signes cliniques et hématologiques (numération, résistance globulaire), la persistance des signes immunologiques, nous pouvons déduire certaines notions concernant le mécanisme d'action des hormones hypophysaires et cortico-surrénaliennes.

1° Action sur la lyse biochimique après fragilisation des hématies.

Que la fragilisation globulaire soit d'origine pathologique par action de toxines ou d'anticorps, ou qu'il y ait sénescence physiologique de l'hématie, il se produit une modification morphologique des globules rouges caractérisée par une transformation disque-sphère, modification sans doute en rapport avec une détérioration et une perte des substances organiques constituant de l'hématie, principalement des substances lipidiques et du cholestérol.

La Cortisone et l'A.C.T.H. semblent avoir une double action sur le taux du cholestérol sanguin et sur le taux du cholestérol constituant de l'hématie.

L'hémolyse ne se produit que lorsque les deux conditions sont réalisées : fragilisation globulaire et lyse biochimique par action de la lysolécithine, action ne pouvant s'établir que s'il existe un déséquilibre entre l'antagonisme normal cholestérol-lysolécithine. Cependant, si dans tous les cas que nous avons observés, ce déséquilibre est produit par une chute du taux de cholestérol, dans d'autres cas, il existe un taux normal. Reprenant l'observation III du malade Les..., qui

était porteur d'une splénomégalie importante, nous pouvons alors concevoir que le déséquilibre peut se produire non seulement lorsque le taux du cholestérol est en dessous de la normale, mais aussi lorsque la lysolécithine est en excès (hyperactivité splénique). Ce n'est donc pas tant le taux du cholestérol que l'on peut trouver normal, qui a une importance, mais plutôt son augmentation sous l'effet de la Cortisone, devant rétablir l'équilibre cholestérol-lysolécithine.

D'autre part, il est des maladies où le taux de cholestérol est en dessous de la normale sans qu'il se produise de phénomènes hémolytiques : nous pensons que la fragilisation globulaire préalable, s'accompagnant de modifications morphologiques, est indispensable pour que l'hémolyse puisse se produire.

Comment, dès lors, expliquer les différents résultats immunologiques que l'on trouve au cours des anémies hémolytiques ?

a) *Persistance de la positivité du test de Coombs et de la présence d'anticorps libres.* — Ce phénomène s'explique par le fait (nous l'avons décrit et montré expérimentalement) que la Cortisone ou l'A.C.T.H. n'ont aucune action sur l'anticorps immun, ni sur sa production, ni sur sa destruction.

b) *Persistance de la positivité du test de Coombs et disparition des anticorps libres.* — Nous pensons que, sous l'influence de la Cortisone, il se produit un phénomène réversible sphère-disque par modification de la structure du globule rouge en rapport avec une augmentation du cholestérol et des lipides. L'hématie toujours recouverte d'anticorps, mais redevenue morphologiquement normale, poursuit son existence physiologique et ne subit pas l'hémolyse attendue. Les anticorps circulants, ne rencontrant plus de récepteurs libres (hématies déjà « bloquées », selon l'expression de Wiener), sont alors peu à peu éliminés ou détruits.

c) *Négativation du test de Coombs.* — La Cortisone n'entraîne pas, nous l'avons vu, une disparition immédiate des

anticorps. Si, au cours d'un traitement par les hormones cortico-surrénaliennes, le test de Coombs vient à se négativer, cela ne se produit que deux, trois ou quatre mois après l'arrêt du traitement. Ce délai semble correspondre à la durée de vie des hématies (cent à cent-vingt jours).

D'autre part, la persistance d'un test de Coombs négatif suggère l'hypothèse d'une rupture de l'auto-agression, peut-être par modifications antigéniques de l'hématie sous l'influence des hormones.

2° Autres actions de la Cortisone et de l'A.C.T.H.

Nous rapportant au mécanisme immuno-hémolytique de destruction des hématies tel que nous l'avons décrit, les trois effets de l'action de l'anticorps sur l'hématie sont :

1° l'effet agglutinant suivi de lyse : c'est celui qui nous a paru dominer;
2° l'effet opsonisant;
3° l'effet lysant par présence d'une hémolysine.

Action sur l'effet opsonique. — L'érythrophagocytose joue certainement un rôle très important au cours de la destruction des globules rouges. Nous n'avons pu mettre en évidence l'action que peut avoir la Cortisone sur les cellules responsables de la phagocytose, encore que soit déjà décrite une chute des monocytes et des lymphocytes au cours de traitements hormonaux. Sans doute, au cours de recherches ultérieures, arrivera-t-on à prouver d'une manière convaincante que la Cortisone et l'A.C.T.H. sont capables d'agir sur les cellules du système réticulo-endothélial ou bien par blocage, ou bien en freinant leur pouvoir d'action, ou bien encore en modifiant l'hématie, de façon à la rendre insensible à la phagocytose.

Action sur l'hémolysine. — Dans les cas où la présence d'une hémolysine est responsable du processus hémolytique, le rôle des lysolécithines se trouve exclu. Une étude d'ensem-

ble permettra sans doute un jour d'établir au sein des anémies hémolytiques d'origine immunologique une subdivision entre :

1° les syndromes hémolytiques purement immunologiques où l'hémolyse est liée à la présence d'une hémolysine et où l'action de l'A.C.T.H. et de la Cortisone demeure encore inconnue;

2° Les syndromes hémolytiques mixtes où l'hémolyse est liée à un mécanisme biphasique que nous venons d'étudier : immunologique et biochimique.

CONCLUSIONS

Les observations cliniques et expérimentales que nous avons faites montrent que :

I. — Au cours des anémies hémolytiques acquises, le mode de destruction des globules rouges est lié principalement à un mécanisme biphasique :

Premier temps : Fragilisation des hématies par un facteur immunologique, toxique ou infectieux;

Deuxième temps : Lyse biochimique par la lysolécithine.

II. — La lysolécithine est élaborée par certains tissus, et en particulier par la rate; l'augmentation de volume de cet organe, observée au cours des anémies hémolytiques, aurait pour conséquence une augmentation de la quantité de lysolécithine produite.

III. — Des facteurs antagonistes de la lysolécithine existent dans le sang, principalement le cholestérol, et il existe un équilibre entre ces deux substances.

IV. — La lyse pathologique est produite :

— ou bien par une sensibilité accrue à la lysolécithine, des hématies fragilisées;

— ou bien par un déséquilibre entre le cholestérol et la lysolécithine provenant :

— soit de la chute du taux du cholestérol;

— soit d'une hyperproduction des substances lytiques (hypersplénisme essentiel ou secondaire).

V. — L'effet heureux de l'A.C.T.H. et de la Cortisone constaté au cours du traitement des anémies hémolytiques acquises :

a) n'est pas dû à la destruction de l'anticorps immun;

b) n'est pas dû à l'inhibition de la production d'anticorps;

c) mais est dû à une activité purement antihémolytique en rapport avec l'élévation du taux de cholestérol que leur introduction engendrait dans l'organisme; est dû aussi au rétablissement de l'équilibre antagoniste cholestérol-lysolécithine.

En résumé, : « L'analogie qui existe entre les résultats thérapeutiques de la splénectomie et ceux de la médication hormonale nous permettent de dire que l'A.C.T.H. et la Cortisone réalisent une *splénectomie hormonale.* »

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu, bon a imprimer :

Le Président,

L. MASSE.

Vu : *Le Doyen,*

G. PORTMANN.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 6 juillet 1954.

Le Recteur de l'Académie,

E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

Adlesberg (D.), Schefer (L.), Drachman (S. R.). — Development of hypercholesterolemia during Cortisone and A.C.T.H. therapy. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1950, **144**, 909-914.

Anderson (S. R.), Barr (G. R.). — Attempt to prevent erythroblastosis fœtalis by use of cortisone during pragnancy. *Brit. Med. Journ.*, 1952, 542-545.

Aschkenazy (A.), Bussard (A.), Grabar (P.). — Etude sur le rôle de la cortico-surrénale dans la leucopoïèse et dans l'immunité. *Rev. d'hématol.*, 1950, **5**, 107-147.

Aschkenazy (A.). — Maladies des globules rouges et désordres endocriniens. *Le Sang*, 1952, **23**, 90-195.

Bakx (C. J. A.), Van Loghem (J. J.), Klum (P. W.). — Acquired hæmolytic anemia in a neuborn. *Vox Sanguinis*, 1954, **4**. 79-83.

Baumgartner (W.), Muller (U.). — Die Hämopsoninprobe *in vitro*. *Helv. Med. Acta*, 1952, **19**, 66-70.

Bergenhem (B.), Farheus (R.). — Ueber spontane hemolysinbildung im Blut unter besonderer Berücksichtigung der Physiologie der Milz. *Z. ges. exper. Med.*, 1936, **97**, 555-572.

Best (W. R.), Limarzi (L. R.), Poncher (H. G.). — Acquired hémolytic anemia treated with corticotropin. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1951, **147**, 827-831.

Bjorn-Hansen (H.). — Ueber die paroxysmale Kaltehemoglobinurie. *Acta. Med. Scandinav.*, 1936, **88**, 129-137.

Boldini (H.), Cheli (R.). — *Il Progresso Medico*, 1952.

Boormann (K. E.), Dodd (B. E.), Loutit (J. E.). — Haemolytic icterus congenital and acquired. *The Lancet*, 1946, **1**, 812-814.

Boormann (K. E.), Bass (J. A.), Dodd (M. C.), Wright (C. S.). — Phagocytosis of normal sensitized and trypsinised erythrocytes by culture macrophages. *Fed. Proc.*, 1952, **11**.

Brinkman (R.). — Cité par Ponder. *Arch. néer. Physiol.*, 1922, **6**, 451-455.

Caroli (J.), Etève (J.), Paraf (A.), Robineau (R.). — L'épreuve du temps d'hémolyse à l'étuve à 37°. *Le Sang*, 1949, **20**. 367-372.

Carrère (L.), Roux (J.). — *Soc. Franç. Microbiologie*, 6 mars 1952.

Carrère (L.), Dautheribes (P.). — Effet protecteur du sérum humain contre l'hémolyse par les détergents ioniques. *Rev. d'immunologie*, 1951, **15**, 342-349.

Carryer (H. M.), Code (C. F.). — The effect of Cortisone upon the release of histamine during in vitro hemolytic reactions in rabbits blood. *Journ. Allergy*, 1950, **21**, 310-314.

Castle (W. B.), Ham (T. M.), Shen (S. C.). — Observation on the mechanism of hemolytic transfusion reactions occuring vithout demonstrable hemolysin. *Tr. A. Am. Phys.*, 1950, **63**, 161-171.

Charbonnier (A.), Dausset (J.). — Etude électrophorétique des protides sériques au cours des anémies hémolytiques avec auto-anticorps incomplets. *Annales biol. clin.*, 1953, **1**, 22-28.

Chauffard (M. A.), Troisier (J.). — Anémie grave avec hémolysine dans le sérum; ictère hémolysinique. *Sem. méd. de Paris*, 1908, **28**, 94-105.

Clearkin (K. P.). — Effect of Adrenocorticotropic hormone on clinical and experimental haemolytic anemia. *The Lancet*, 1952, **1**, 183-185.

Coombs (R. R. A.), Mourant (A. E.), Race (R. R.). — A new test for the detection of weak and « incomplete » Rh agglutinins. *Brit. Journ. Exp. Path.*, 1945, **26**, 255-266.

Corelli (F.), Sicilano (G.). — Sulla profilassi della malattia emolitica del neonato con Cortisone. *Il Policlinico*, 952, **59**, 1486-1498.

Coste (F.), Delbanne (F.). — *Presse médicale*, 1950, **58**, 1337-1339.

Crary (I. N.), Beck (I. A.). — *Annales of Internal Medicine*, 1952, **4**, 170-175.

Cristol (D.), Eyquem (A.), Colvez (J.). — Action thérapeutique remarquable de l'A.C.T.H. dans 1 cas d'ictère hémolytique acquis. *Le Sang*, 1952, **23**, 74-80.

Dacie (J. V.). — Sur le rôle des auto-anticorps dans la maladie hémolytique humaine. *Rev. d'hématol.*, 1951, **6**, 267-286.

Dameshek (W.). — Compte rendu de la IIIe Réunion annuelle du Blood Club. *Blood*, 1950, 5, 785-792.

Dameshek (W.), Schwartz (J. O.), Gross (S.). — Hemolysins as the cause of clinical and experimental hemolytic anemias with particular reference to the nature of spherocytosis and increased fragility. *Amer. Journ. Med. Sci.*, 1938, 196, 769-792.

Dameshek (W.), Rosenthal (M. C.). — *Med. Clinics of North america*, 1951, **5**, 1423-1440.

Dameshek (W), Schwartz (S. O.). — Acute hemolytic anemia. *Medicine*, 1940, **19**, 231-237.

Dameshek (W.), Rosenthal (M. C.), Schwartz (L. I.). — The treatment of acquired hemolytic anemia with adrenocorticotropic hormone. *New. England J. Med.*, 1951, **244**, 117-123.

Dameshek (W.). — Anémie hémolytique acquise. — *Rev. d'hématol.*, 1951, **6**, 255-267.

Davidson (L. S. P.), Girwood (R. M.), Sinclair (R. J. G.). — Clinical trials of A.C.T.H. in haemolytic anemia. *Brit. Med. Journ.*, 1950, **1**, 657-660.

Davis (L. S.), Kennedy (A. C.). — *Glascow Med. Journ.*, 1952, **7**.

Day (R.), Perry (E.). — Intravascular hemagglutination. Experimental and clinical observations with special reference to the pathogenesis of Kernicterus. *Blood*, 1950, **5**, 1114-1122.

Denys (P.), Van den Broucke (J.). — *Arch. Franç. Pediat.*, 1947, 3, 210-217.

Diamond (L. K.), Denton (R. L.). — Rh agglutination in various media with particular reference to the value of albumin. *Journ. Lab. Clin. Med.*, 1945, **30**, 821-829.

Doerner (A. A.), Naegele (C. F.), Regan (F. D.). — Effect of Cortisone on sensitired Rh negative pregnant women and an erythroblastotic infant. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1951, **147**, 1099-1113.

Dougherty (T. F.), Chase (J. H.), White (A.). — Relationship of the effects of adrenal cortical secretion on lymphoïd tissue and on antibody titer. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1945, **58**, 135-140.

Erikson (B.). — *Journ. Biol. Chem.*, 1937, **118**, 569.

Eyquem (A.. — Problèmes immunologiques liés au diagnostic et au traitement des anémies hémolytiques acquises. *Rev. d'hématologie*, 1951, **6**, 334-349.

Feldman (J. D.), Rachmilewitz (M.), Stein (Y. O.). — The adrenal cortex and hemolysis. *Blood*, 1953, **8**, 342-349.

Fischel (L. E.), Lemay (M.), Kabat (L. A.). — *Journ. Immunol.*, 1949, 61-89.

Flaks (J.), Himmel (I.). — *Presse médicale*, 1938, **46**, 1506.

Gambigliani (A.), Zoccoli (A.), Sanero (F.). — Rapports entre les résistances globulaires osmotiques et le taux des fractions lipidiques du plasma et des hématies. *Le Sang*, 1950, **21**, 246-250.

Gardner F. H.), Mcelfresch (A. E.), Harris (J. W.), Diamond (L K.). — The effect of adrenocorticotrophic hormone in idiopathic acquired hemolytic anemias as related to the hemolytic mechanisms. *Journ. Lab. Clin. Med.*, 1951, **37**, 444-457.

Garzon L.). — La Cortisona en el tratamiento y prophylaxis de la enfermedad hemolitica del recien naciado. *Prenza Méd., Arg.*, 1952, **39**, 340-351.

Gasser (C.), Hollander (L.). — Anémie hémolytique acquise, provoquée par des auto-anticorps chez un nourrisson de sept semaines. *Rev. d'hématol.*, 1951, **6**, 316-333.

Gelders (M.). — Influence des hormones cortico-surrénaliennes sur les hémagglutinines humaines. *IV^e Congr. internat. de transfus. sang.*, 1951, Lisbonne.

Halbrecht (I.). — Icterus Precox. *Journ. of. Pediat.*, 1952, **2**, 186-192.

Halpern (B. N.), Maurice (G.), Holtzer (A.). — *C. R. Soc. biol. trans.*, 1951, **145**.

Hansen (K. B.), Andersen (J.). — Blood changes in haemolytic anaemia under A.C.T.H. therapy. *Blood*, 1952, **7**, 1210-1215.

Hansen (K. B.). — Immuno-haemolytic anaemi of A.C.T.H. *Nord. Med.*, 1952, **47**, 281-283.

Heilmeyer (L.). — Die Hämolytischen Anämien. *Le Sang*, 1950, **21**. 105-115.

Holmström (E. G.). — Experience with pranome and A.C.T. H. in Rh-semitized pregnancies. *Amer. Journ. Obst. and Gyn.*, 1952, **63**, 1038.

Jager (B. V.), Brown (H.), Nickerson (H.). — *Journ. Lab. Clin. Med.*, 1951, **37**, 431.

Laser (H.). — *Journ. de physiol.*, 1950, **110**, 338.

Lewis (S.), Vroclans (B.). — *Ann. de biol. clin.*, 1952, **3**, 186.

Loutit (J. E.), Mollison (P. L.). — Haemolytic icterus congenital and acquired. *Journ. Path. Bact.*, 1946, **58**, 711-715.

Mallarmé (J.), Martin (A.), Evquem (A.), Fleury. — Traitement de l'ictère hémolytique acquis par l'A.C.T.H., son action contre les auto-anticorps. *Le Sang*, 1951, **7**, 580-582.

Mallarmé (J.). — A.C.T.H. et Cortisone dans le traitement de l'anémie hémolytique acquise. *Sem. hôp. Paris*, 1952, **11**, 265.

Metchnikoff (E. L.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1893, **13**, 737.

Meyer (A.). — Anémie hémolytique acquise chez un enfant. Succès du traitement par l'A.C.T.H. *Amer. Journ. Dis. Child.*, 1946, **6**, 721.

Mollison (P. L.). — The survival of transfused erythrocytes with special reference to cases of acquired hemolytic anemia. *Clin. Sc.*, 1947, **6**, 137.

Moulinier (J.). — Un test de sécurité pour la détermination du type Rh négatif. *Ann. biol. clin.*, 1954, **1**, 20-22.

L'A.C.T.H. dans le traitement des maladies hémolytiques. Congrès de transf. sang., 1953, Alger.

Moulinier (J.). — Le traitement de la maladie hémolytique du nauveau-né par A.C.T.H. et exsanguino-transfusion fractionnée. *Acta Chir. Belg.*, 1954, 3, 165-177.

Moulinier (J.), Sarrat (H.). — Mécanisme de l'action de l'A.C.T.H. et de la Cortisone dans les maladies hémolytiques acquises. IV[e] Congrès de transf. sang., 1953, Amsterdam.

Naegel. — Blutkrankeiten und Blutdiagnostic. Berlin. 1931.

Panel (Le). *British Med. Journ.*, 1952.

Piney (A.). — Acquired haemolytic anaemia. *Le Sang*, 1950, **21**, 229-230.

Ponder (E.). — Les hémolysines des tissus et des humeurs. *Rev. d'hématol.*, 1952, **7**, 436-446.

— Hemolysis and Related Phenomena. 1 vol. New-York, 1948.

Rose-Nabarro. — Quatre cas d'anémie hémolytique acquise de l'enfance traités par A.C.T.H. *Arch. of. disease in Child.*, 1953, **28**, 87-90.

Rosenthal (M. C.), Spaet (T. H.), Goldenberg (H.), Dameshek (W.). — Traitement de l'anémie hémolytique acquise par le composé F. acétate. *The Lancet*, 1952, 1135-1143.

Rosenthal (H. C.). — *Blood*, 1951, **6**, 804.

Salmon-Bonnerot (D.). — Contribution à l'étude du traitement par l'A.C.T.H. et la Cortisone de l'anémie hémolytique acquise avec auto-anticorps. Thèse Paris, 1953, n° 505.

Schwarz (L.), Bonnin (J. A.). — Etude sur l'érythrophagocytose. IV[e] Congrès de la Soc. europ. d'hémat., 1953, Amsterdam.

Singer (K.). — The Lysolécithin fragility test. *Amer. Journ. Med. Sc.*, 1940, **199**, 460-482.

Tyler (D. B.). — An autohemolytic agent in fœtal liver extracts. *Proc. Soc. exper. Biol. Med.*, 1949, **72**, 491-494.

Unger (L. J.). — The effect. of A.C.T.H. in acquired hemolytic anemia. *Amer. Journ. Clin. Pathol.*, 1951, **21**, 456-459.

Unger (L. J.), Wiener (A. S.), Dolan (D.). — Anémie auto-hémolytique chez un nouveau-né. *Rev. d'hématol.*, 1952, **7**, 495-504.

Van den Broucke (J.). — Thèse Louvain, 1944.

Van Loghem (J. J.), Van den Hart (A.). — IV[e] Congrès de transf. sang., 1951, Lisbonne.

Verger (P.), Moulinier (J.), Danan (J.). — Anémie hémolytique d'évolution chronique chez l'enfant. *Presse médicale* (sous presse).

Vries (S. I. de). — Recherches sur le rôle de la lysolécithine dans le mécanisme de l'hémolyse intra-vasculaire. *Rev. d'hématol.*, 1951, **6**, 25-44.

— Experimental haemolytic anemia by lysolecithine. *Le Sang*, 1950, **21**, 278-280.

— Quantitatiève bepaling van lysolecithine. *Ned. Tijd. v. Geneskunde*, 1948, 92, 4003-4007.

Wasastserna (C.). — Immuno-hemolytic mechanisms in Vivo. *Blood*, 1953, **8**, 1042-1052.

— The destruction of red blood corpuscules in experimental hemolytic anemia. *Acta Med. Scandinav.*, 1951, **140**, 258.

Wasastserna (C.), Dameshek (W.), Komminos (Z.). — Intravasculo-agglutination of red cells in acquired hemolytic anemia. *Journ. Lab. Clin. Med.* (sous presse).

Widal (F.), Abrami (P.), Brulé (M.). — Les ictères d'origine hémolytique. *Arch. mal. cœur*, 1908, **1**, 193.

— Auto-agglutination des hématies dans l'ictère hémolytique acquis. *C. R. Soc. biol.*, 1908, **64**, 655.

— Rétrocession des symptômes cliniques et des troubles hématiques au cours des ictères hémolytiques acquis. *Bull. Soc. méd. hôp. Paris*, 1908, **28**, 73.

Wiener (A. S.). — A new test (Blocking test) for Rh sensitization. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1944, **56**, 173-176.

Wiener (A. S.), Samwick (A. A.), Morrisson (M.), Lœwe (L.). — *Amer. Journ. Clin. Pathol.*, 1951, 21, 456.

Young (L. E.), Platzer (R. F.), Ervin (D. M.). — Hereditary spherocytosis. *Blood*, 1951, 6, 1033.

Zilliacus (H.), Arajarvi (T.). — Intravascular red cell aggravation in erythroblastosis fœtalis. *Acta Paed.*, 1952, 41, 267.

Zingham (W. H.), Diamond (L. K.). — In vitro erythrophagocytosis in acquired hemolytic anemia *Blood*, 1952, **7**, 592.

Dépôt légal effectué en 1954. — 3e trimestre.

26972. — Imprimeries DELMAS, Bordeaux (31.0192). — 1954.